FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1969

THÈSE

807

No

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Claire KLEINKNECHT, née CARRIVE

le 17 août 1936 à BOURG-DUN (Seine-Maritime)

Ancienne Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LE SYNDROME NEPHROTIQUE DE L'ENFANT

(Etude anatomo-clinique de 410 observations personnelles)

Président : M. P. ROYER, Professeur

COPEDITH 70, Rue de Flandre - PARIS XIXè

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1969 **THÈSE** No

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Claire KLEINKNECHT, née CARRIVE

le 17 août 1936 à BOURG-DUN (Seine-Maritime)

Ancienne Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LE SYNDROME NEPHROTIQUE DE L'ENFANT

(Etude anatomo-clinique de 410 observations personnelles)

Président : M. P. ROYER, Professeur

COPEDITH 70, Rue de Flandre - PARIS XIXè

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1er/3/1968

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)

MM.

Parasitologie. . . . . LARIVIÈRE (M.)

Pathologie expérimentale et comparée . . . . . MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel . . . . . LŒPER (J.)

Pharmacologie . . . . . BOISSIER (J.-R.)
— . . . . . LECHAT (P.)

Physiologie . . . . . BARGETON (D.)
— . . . . . MALMEJAC (J.)
— . . . . . PARROT (J.)
à titre personnel . . . . . DEJOURS (P.)

Physiologie et biologie appliquée aux sports . . . . . SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° MÉDECINE

Biologie médicale. . . . . FAUVERT (R.)

Histoire de la Médecine et de la Chirurgie . . . . . COURY (Ch.)

Hygiène et Médecine préventive. . . . . BOYER (J.)

Médecine du Travail. . . . . DESOILLE (H.)

Médecine légale, droit médical et déontologie . . . . . DEROBERT (L.)

Pathologie exotique. . . . . BRUMPT (L.-C.)

Pathologie médicale. . . . . BUGE (A.)
— — . . . . . BRICAIRE (H.)
— — . . . . . CORNET (A.)
— — . . . . . HOUSSET (E.)
— — . . . . . LAROCHE (Cl.)
à titre personnel . . . . . AZERAD (E.)
— — . . . . . BOUR (H.)
— — . . . . . BROCARD (H.)
— — . . . . . CAROLI (J.)
— — . . . . . FACQUET (J.)
— — . . . . . LAMBLING (A.)
— — . . . . . LAUNAY (Cl.)
— — . . . . . PAYET (M.)
— — . . . . . PERRAULT (M.)
— — . . . . . SIGUIER (F.)
— — . . . . . WORMS (R.)
— — . . . . . BOUVIER (J.)

Pathologie respiratoire. . . . . TURIAF (J.)

Pathologie et Thérapeutique générales . . . . . MAURICE (P.)

Thérapeutique . . . . . LAMOTTE (M.)

Thérapeutique appliquée. . . . . MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut) . . . . . LENÈGRE (J.)
— — (Broussais) . . . . . SOULIÉ (P.)

Clinique dermatologique (Saint-Louis). . . . . DUPERRAT (F.)

	MM.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)
— — —	BOUSSER (J.)
— — —	DREYFUS (B.)
Cliniques médicales — Bicêtre	DEPARIS (M.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	PÉQUIGNOT (H.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Cliniques médicales — —	CONTE (M.)
Cliniques médicales — —	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
à titre personnel	RICHET (G.)
— —	CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)
à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)

	MM.
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)		DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
à titre personnel		BRÉHANT (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)

	MM.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.)
Médecine légale	CECCAL P.) HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)

	MM.
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mme FORGET (F.), Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père.

A ma Mère,
A mon Mari,
A ma Fille,
A mes parents et amis.

A Monsieur le Professeur Pierre ROYER,

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades,
Directeur du Centre de recherches sur les maladies du métabolisme chez l'enfant.

Qui a bien voulu m'accueillir dans son équipe, et m'a inspiré le sujet de cette thèse.

En témoignage de ma reconnaissance, de mon admiration, et de mon respectueux attachement.

A Madame le Docteur Renée HABIB,

Directeur de Recherches à l'INSERM,

Dont la patience et la bienveillance ont permis la gestation de ce travail, et à laquelle je dois tant,

En témoignage de mon affection et de ma profonde gratitude.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris.

EXTERNAT:

Monsieur le Docteur P. LANCE,
Monsieur le Professeur J. CATHALA,
Monsieur le Professeur M. DEPARIS,
Monsieur le Professeur C. LAUNAY,
Monsieur le Professeur J. BERNARD.

EXTERNAT en PREMIER

Monsieur le Docteur R. EVEN.

INTERNAT :

Monsieur le Docteur CLAISSE,
Monsieur le Professeur J. CATHALA,
Monsieur le Professeur H. P. KLOTZ,
Monsieur le Professeur M. DEPARIS,
Monsieur le Professeur H. BRISSAUD,
Monsieur le Professeur C. LAUNAY,
Monsieur le Professeur J. MARIE.

A mes autres Maîtres dans les Hôpitaux,

Monsieur le Docteur P. LE COEUR,

qui fut le premier d'entre eux, et dont les conseils m'ont été si précieux.

Monsieur le Professeur Agrégé LEPERCQ,
Monsieur le Professeur C. POLONOVSKI,
Monsieur le Docteur CLER,
Monsieur le Professeur Agrégé SARRAZIN,
Monsieur le Professeur Agrégé MANIGAND,
Monsieur le Professeur Agrégé SORS,
Monsieur le Professeur Agrégé REPESSE,

en reconnaissance pour leur enseignement et leur exemple.

A Mademoiselle Mireille LACOSTE,
A Madame Colette MONNIER,
A Mademoiselle M-Th. ZWILLING,

en remerciement de leur collaboration technique.

A tous ceux qui ont bien voulu me communiquer les observations de leurs malades :

Monsieur le Docteur ALIZON (Dijon),
Monsieur le Professeur ALAGILLE (Paris),
Monsieur le Professeur BACH (Paris),
Monsieur le Docteur BOUQUIER (Limoges),
Monsieur le Docteur CADORET (Rennes),
Monsieur le Docteur CANET (Créteil),
Monsieur le Professeur DAILLY (Rouen),
Monsieur leDocteur DELAITRE (Angers),
Monsieur le Docteur DORDAIN (Rouen),
Monsieur le Docteur DUBOIS (Arras),
Monsieur le Docteur FEFFER (Evreux),
Monsieur le Professeur FONTAINE (Lille),
Monsieur le Professeur FOURNIER (Lille),
Monsieur le Professeur GAUDIER (Lille),
Monsieur le Docteur GUIHARD (Caen),
Monsieur le Docteur GUIVARCH (Roscoff),
Monsieur le Docteur HALLE (Abbeville),
Monsieur le Docteur DHERAULT (Paris),
Monsieur le Docteur HOULLEMARE (Charleville),
Monsieur le Docteur HOPPELER (Poitiers),
Monsieur le Professeur Agrégé LEVEQUE (Paris),
Monsieur le Docteur LEVEAU (Troyes)
Monsieur le Professeur L'HIRONDELLE (Caen),
Monsieur le Docteur LORET (Pointe à Pitre),
Monsieur le Professeur MATHIEU (Paris),
Monsieur le Docteur RAFFY (Besançon),
Monsieur le Docteur RAYNAUD (Clermont Ferrand),
Monsieur le Docteur RIVRON (Le Mans),
Monsieur le Docteur SCHNEEGANS (Strasbourg),
Monsieur le Docteur SEE (Saint-Denis),
Monsieur le Docteur UMDENSTOCK (Limoges),
Monsieur le Docteur VESLOT (Versailles),
Monsieur le Docteur VIALATTE (Paris).

INTRODUCTION

Le but de ce travail est l'analyse anatomo-clinique des syndromes néphrotiques de l'enfant observés dans le service du professeur ROYER. L'étude anatomique du rein, qui a permis de définir plusieurs variétés lésionnelles, a été faite dans tous les cas.

Après avoir brièvement décrit les différents aspects histologiques rencontrés, nous étudierons dans chaque groupe de malades ainsi définis les données suivantes :

- les circonstances de survenue,
- les caractères du syndrome néphrotique,
- l'hématurie et les autres anomalies cliniques ou biologiques éventuellement associées,
- l'évolution et l'action des différents traitements utilisés.

Nous tenterons ensuite de dégager les caractères propres à chaque groupe et de les comparer entre eux afin d'isoler, s'il y a lieu, des entités anatomo-cliniques valables.

° ° °

MATERIEL ET METHODES

495 enfants atteints d'un syndrome néphrotique ont eu un examen anatomique rénal. Les critères adoptés pour définir le syndrome néphrotique ont été les suivants : protéinurie abondante, d'au moins 50 mg/kg/jour, protidémie inférieure à 60 g/l et albuminémie inférieure à 30 g/l. La présence d'oedèmes et d'une hyperlipémie n'a pas été jugée nécessaire à la définition.

85 dossiers ont été éliminés pour des raisons variées : données cliniques ou biologiques insuffisantes, délai d'observation trop court (inférieur à 12 mois), fragments histologiques non analysables (mauvaise fixation, nombre trop restreint de glomérules).

410 dossiers ont été finalement retenus et font l'objet de ce travail.

Nous avons pu étudier le parenchyme rénal dans 384 cas sur biopsie rénale (ponction ou prélèvement chirurgical) et dans 26 cas sur rein d'autopsie.

Nous avons disposé de documents itératifs (36 biopsies, 9 autopsies)pour 45 d'entre eux.

Tous les fragments de parenchyme rénal ont été soumis à un examen histologique. Les organes prélevés à l'autopsie ont été fixés dans le formol à 10%. Les fragments de biopsie rénale ont été fixés pendant 24 heures dans le liquide de Dubosq-Brazil puis les 24 heures suivantes dans du formol à 10%. Tous ces prélèvements ont été inclus dans la paraffine et coupés à 2 µ.

Les colorations suivantes ont été pratiquées : hématéine-éosine, trichrome vert lumière, imprégnation argentique selon la méthode de Wilder, périodique-acide Schiff + hématoxyline. Dans certains cas d'autres colorations ont été jugées nécessaires : coloration du fer selon la méthode de Tirmann et Schmelzer, coloration du calcium selon la méthode de Von Kossa, orcéine pour les fibres élastiques, coloration des graisses par le Soudan IV après coupes à congélation.

Pour 40 d'entre eux nous avons procédé à un examen en microscopie électronique. Pour cette étude, les fragments de rein ont été fixés dans la glutaraldéhyde pendant 2 heures, et conservés au réfrigérateur dans du saccharose tamponné selon Sörensen (6,84%). Ils ont été ensuite post-fixés au tétra-oxyde d'osmium pendant 45 minutes avec inclusion dans l'araldite. Les glomérules ont été localisés sur des coupes de 1µ en utilisant le microscope à contraste de phase. Des coupes ultrafines centrées sur les glomérules ont été colorées par une modification de la coloration au citrate de plomb de Reynolds et ensuite examinées au microscope Elmiskop I de Siemens. Pour chaque cas, 3 glomérules au moins ont été étudiés.

Pour 50 d'entre eux nous disposons d'un examen en immunofluorescence (Dr. Berger). Les fragments ont été congelés dans l'isopentane refroidi par l'azote liquide. Les coupes ont été faites au cryostat à 4 µ et fixés 1/4 d'heure dans l'acétone. Les sérums utilisés ont été les suivants : anti IgG, anti IgA, anti Ig M, anti β 1C, anti 1A, anti-albumine, antifibrinogène. Ces sérums ont été fournis par Mann Laboratory - New- York. Nous avons également utilisé le sérum antifibrinogène (lapin) fourni par Behring-Werke Marburg an der Lahn. Les sérums ont été marqués par l'isothiocyanate de fluorescéine. La fluorescéine libre a été éliminée par absorption sur Sephadex G.50 puis sur poudre de foie. L'examen a été fait sur un microscope à fluorescence Leitz-Ortholyx en utilisant un filtre d'excitation UG 5, un condenseur à fond noir à sec et un filtre d'arrêt K 460. Les photographies ont été faites sur film Kodachrome II. La spécificité des sérums a été vérifiée par immunoélectrophorèse dans du cyanogum contre du plasma (Pr. Ag. B. Antoine). La spécificité des fixations observées a été vérifiée par blocage par l'immunsérum correspondant non marqué.

° ° °

ETUDE ANATOMIQUE

a) L'étude de l'anamnèse nous a permis dans 41 cas de considérer le syndrome néphrotique comme la traduction d'une néphropathie s'intégrant dans le contexte d'une maladie générale ou de système (syndromes néphrotiques "secondaires")

b) 365 cas ont été considérés comme idiopathiques et c'est l'examen anatomopathologique du fragment de parenchyme rénal qui nous a permis de classer ces cas dans différentes catégories, selon les modifications glomérulaires observées.

Le résultat de cette étude est résumé dans le tableau suivant:

SYNDROMES NEPHROTIQUES IDIOPATHIQUES (365 cas)

I - LESIONS GLOMERULAIRES MINIMES OU NULLES (178 cas)

- rein optiquement normal 169
- lésions glomérulaires minimes avec lésions tubulo-interstitielles importantes 9

II - LESIONS GLOMERULAIRES FOCALES (44 cas)

- hyalinose segmentaire et focale 30
- fibrose glomérulaire globale et focale 14

III-LESIONS GLOMERULAIRES DIFFUSES (135 cas)

a) Glomérulonéphrite à dépôts extra-membraneux 36
b) Glomérulonéphrites prolifératives
- endocapillaires pures 21
- endo et extracapillaires 20
- membrano-prolifératives 36
- lobulaires 15

IV- LESIONS GLOMERULAIRES "CHRONIQUES" INCLASSABLES (7 cas) 7

V - SYNDROMES NEPHROTIQUES CONGENITAUX (8 cas)

- Forme microkystique 6
- Hyalinose intercapillaire diffuse 2

c) 4 cas étaient particuliers en raison d'associations morbides insolites (signes d'insuffisance tubulaire, néphroblastome, thrombose de la veine rénale apparemment primitive).

° ° °

A) ETUDE ANATOMIQUE DES SYNDROMES NEPHROTIQUES "SECONDAIRES" :

Les causes de syndromes néphrotiques secondaires sont résumées dans le tableau suivant :

Néphropathie du purpura rhumatoïde	26 cas
Néphropathie lupique	4 cas
Syndrome d'Alport	3 cas
Syndrome hémolytique et urémique (microangiopathie thrombotique)	6 cas
Amylose	2 cas

Nous ne détaillerons pas l'étude anatomique de ces cas. En effet, ce ne sont généralement pas sur des arguments anatomiques que ces malades ont été classés, mais sur des arguments cliniques. Il est cependant intéressant de noter que parmi les lésions observées, seules celles des cas d'amylose et de microangiopathie thrombotique peuvent être considérées comme spécifiques, c'est-à-dire permettant à elles seules d'évoquer la maladie en cause.

Les lésions rénales du purpura rhumatoïde peuvent être variables d'un cas à l'autre et aucun des aspects observés n'est spécifique. Il en est de même pour les lésions rénales du lupus. Quant aux altérations glomérulaires du syndrome d'Alport, nous avons encore trop peu de documents pour affirmer leur spécificité.

1°- Purpura rhumatoide :

Notre étude repose sur 25 biopsies rénales et une autopsie. La plupart des biopsies ont été effectuées au cours de la première année (tableau n°1)

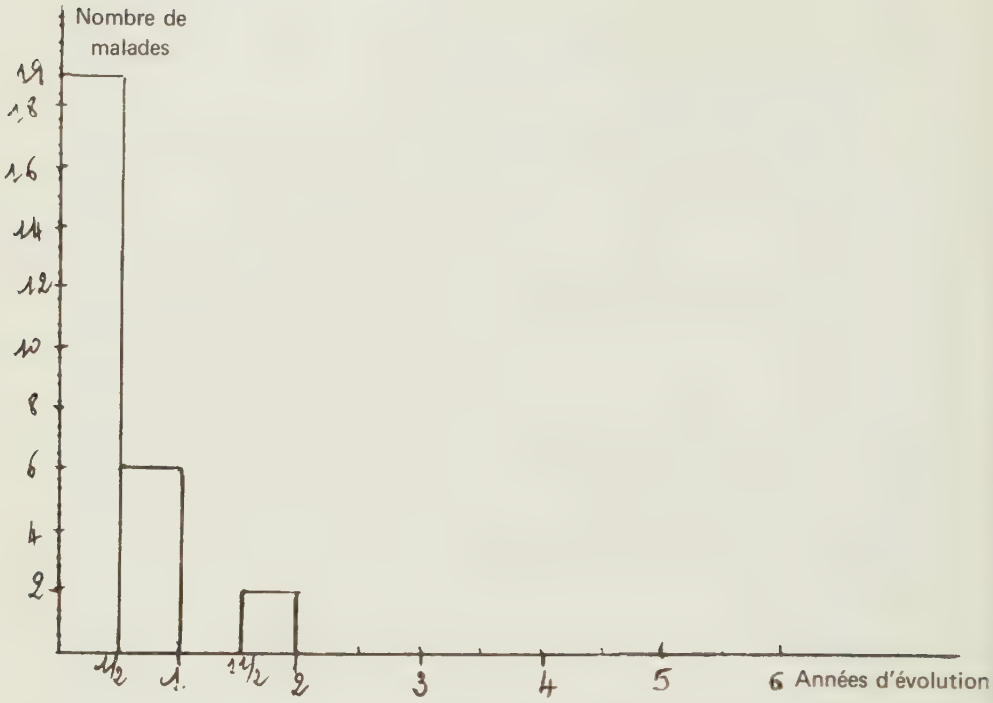


Tableau 1 - DATE DE LA BIOPSIE RENALE PAR RAPPORT AU DEBUT DE LA NEPHROPATHIE

Les lésions rénales sont très diverses et sont résumées dans le tableau suivant (1) :

Glomérulonéphrite proliférative endocapillaire	1 cas
Glomérulonéphrite segmentaire et focale	7 cas
Glomérulonéphrite proliférative endo et extra-capillaire :	
- type I	3 cas
- type II	6 cas
- type III	5 cas
Glomérulonéphrite membrano-proliférative	4 cas

---

(1) La description morphologique de chaque type anatomique sera donnée pages 20 à 24

Des biopsies itératives ont été pratiquées chez des malades ayant présenté des lésions de glomérulonéphrite proliférative endo et extra capillaire (type I et type II). Chez les deux, la prolifération avait nettement diminué.

Une autopsie a été effectuée chez un malade ayant présenté une glomérulonéphrite proliférative endo et extracapillaire III. Les lésions glomérulaires étaient plus fibreuses mais conservaient le même type.

2°- Lupus :

Nous ne possédons que 4 documents anatomiques : 3 biopsies rénales (effectuées: I mois, I an et 6 ans après le début de la néphropathie) et une autopsie (pratiquée après 3 ans d'évolution).

Les lésions rénales sont également variées :

- Glomérulonéphrite membrano-proliférative 2 cas,
- Glomérulonéphrite endo et extracapillaire (type I) 1 cas,
- Glomérulonéphrite segmentaire et focale 1 cas.

Dans les deux cas de glomérulonéphrite membrano-proliférative, les dépôts étaient endomembraneux et évoquaient des wire-loop mais cette lésion n'est pas spécifique. Dans aucun cas, nous n'avons trouvé de corps hématoxyphiles. Le seul document itératif que nous possédions concernait le malade atteint de glomérulonéphrite endo et extracapillaire dont la prolifération avait nettement diminué six mois plus tard.

3°- Syndrome d'Alport :

Les 3 malades examinés ont eu une biopsie rénale effectuée respectivement 6 ans, 3 ans 10/12, 3 ans 6/12 après la découverte de la néphropathie.

Chez les 3 malades, les lésions rénales étaient superposables, caractérisées par une hyalinose intercapillaire irrégulière synéchiant quelques anses capillaires glomérulaires entre elles et parfois à la capsule de Bowman, accompagnée d'une hypercellularité endocapillaire minime et d'épaississement de certaines parois capillaires qui paraît dû plus à un envahissement sous-endothélial par le matériel hyalin issu des axes intercapillaires qu'à un dépôt anormal.

Ces lésions glomérulaires sont focales. Elles s'ac-

compagnent d'atrophie tubulaire, de fibrose et d'amas lipophagiques interstitiels.

Dans une observation l'autopsie, effectuée 3 ans plus tard, montrait une glomérulonéphrite chronique.

4°- Syndrome hémolytique et urémique :

Chez six malades atteints de syndrome hémolytique et urémique s'est développé un syndrome néphrotique.

Trois d'entre eux sont morts, et c'est leur rein d'autopsie qui a été examiné, trois autres ont guéri et ont eu une biopsie rénale entre un et deux mois après le début de la néphropathie.

Dans les six cas, l'examen anatomique devait révéler un aspect typique de microangiopathie thrombotique : épaississement des parois des capillaires glomérulaires par un dépôt floconneux sous-endothélial, respectant la membrane basale, en l'absence de prolifération endocapillaire, associé à des lésions artériolaires caractérisées par un gonflement sous-endothélial rétrécissant les lumières vasculaires.

De plus, dans quelques capillaires et dans quelques artérioles il existait des thromboses fibrinoïdes obstruant les lumières. Ces lésions étaient plus marquées et plus diffuses dans les formes mortelles que dans les formes curables.

5°- Amylose :

Chez deux malades, la biopsie rénale révélait la présence d'une substance anhiste envahissant le tissu intercapillaire et les parois des capillaires glomérulaires, ainsi que les artérioles et les vitrées tubulaires. Cette substance, colorée en rouge par le rouge Congo et métachromatique au cristal violet, s'est avérée être de l'amylose.

° ° °

B) ETUDE ANATOMIQUE DES SYNDROMES NEPHROTIQUES IDIOPATHIQUES :

Dans la moitié des cas (178 cas) l'examen anatomique ne révèle aucune anomalie ou des lésions minimes des glomérules. Dans l'autre moitié, des lésions essentiellement glomérulaires sont notées. Celles-ci sont tantôt focales (44 cas), tantôt diffuses (135 cas), tantôt trop avancées pour pouvoir être classées (7 cas). Les syndromes néphrotiques congénitaux présentent des lésions particulières.

Nous définirons successivement les lésions rénales de ces différents groupes.

1°- Les lésions glomérulaires minimes ou nulles :

Notre matériel d'étude comporte 176 biopsies rénales et 2 autopsies d'enfants morts, l'un d'une pneumopathie morbilleuse, l'autre d'une thrombose des artères pulmonaires. La biopsie a été faite au cours de la première année d'évolution chez 64% des malades. Chez les autres, elle est plus tardive, après 5 à 12 ans dans certains cas (cf. tableau n°2).

L'examen anatomique en microscopie optique n'a décelé aucune altération glomérulaire importante dans les 178 cas.

La microscopie électronique permet seule une analyse de ces altérations glomérulaires minimes. Elle révèle une fusion diffuse des pieds des cellules épithéliales ou pédicelles qui disparaissent totalement, le cytoplasme épithélial s'insérant désormais en nappe continue sur la face externe de la membrane basale. En outre, existent quelques autres modifications épithéliales mineures : présence de nombreuses vacuoles claires ou à contenu floconneux dans le cytoplasme des cellules épithéliales, dilatation des lacunes ergastoplasmiques, formation de microvillosités superficielles, atrophie cytoplasmique. En revanche la membrane basale elle-même est d'apparence, de structure et d'épaisseur normales. Les cellules endothéliales montrent parfois des images de vacuolisation et la disparition des pores.

Aucune de ces lésions n'est spécifique.

En immunofluorescence, il n'a été observé dans aucun des cas étudiés, de dépôts d'immunoglobulines ou de β1C dans les glomérules examinés.

Chez 169 malades, le rein était optiquement normal.

Cependant, il est à signaler que chez 8 malades, il existait une discrète hypertrophie du tissu intercapillaire avec augmentation modérée des cellules intercapillaires, et que chez 19 malades il existait, malgré l'absence totale de lésions glomérulaires, de discrètes lésions tubulaires et interstitielles en foyers souvent caractérisées par la présence de volumineux cylindres hyalins dans la lumière de tubes dont l'épithélium était modifiée par la coalescence pseudoplasmodiale de cellules tubulaires, ou présentaient des aspects de "télescopage" de la bordure épithéliale. Ces lésions tubulaires s'ac- s'accompagnent souvent d'apaississement de certaines vitrées tubulaires et de fibrose interstitielle.

Même en l'absence de lésions glomérulaires, il a été parfois observé des ilôts de lipophages dans le tissu interstitiel (il s'agissait toujours de biopsies tardives).

Enfin, dans 9 cas, en l'absence de lésions glomérulaires, il existait des lésions tubulo-interstitielles diffuses variables dans leur nature d'un cas à l'autre, mais toujours intenses : surcharge lipidique des tubes dans certains cas, cylindres hyalins et épaississement des vitrées tubulaires dans d'autres, néphrocalcinose toujours accompagnée d'un certain degré de fibrose interstitielle diffuse. Dans notre étude des corrélations anatomocliniques, nous envisagerons ces 9 cas dans un groupe à part pour essayer de définir la signification de ces lésions tubulaires.

Nous possédons 9 documents itératifs pour cette série de malades (7 biopsies rénales et 2 autopsies), aucun d'entre eux ne nous a montré de modification sensible quel que soit l'intervalle de temps écoulé entre les deux examens. Cependant, nous devons in sister sur le fait que lorsqu'un 2ème document anatomique nous a montré une transformation des lésions, les malades ont été étudiés avec le 2ème groupe lésionnel. Il s'est agi dans 4 cas de malades dont le 1er examen biopsique a montré des lésions glomérulaires minimes et chez lesquels on a vu se développer dans des délais plus ou moins longs, des lésions de hyalinose segmentaire et focale.

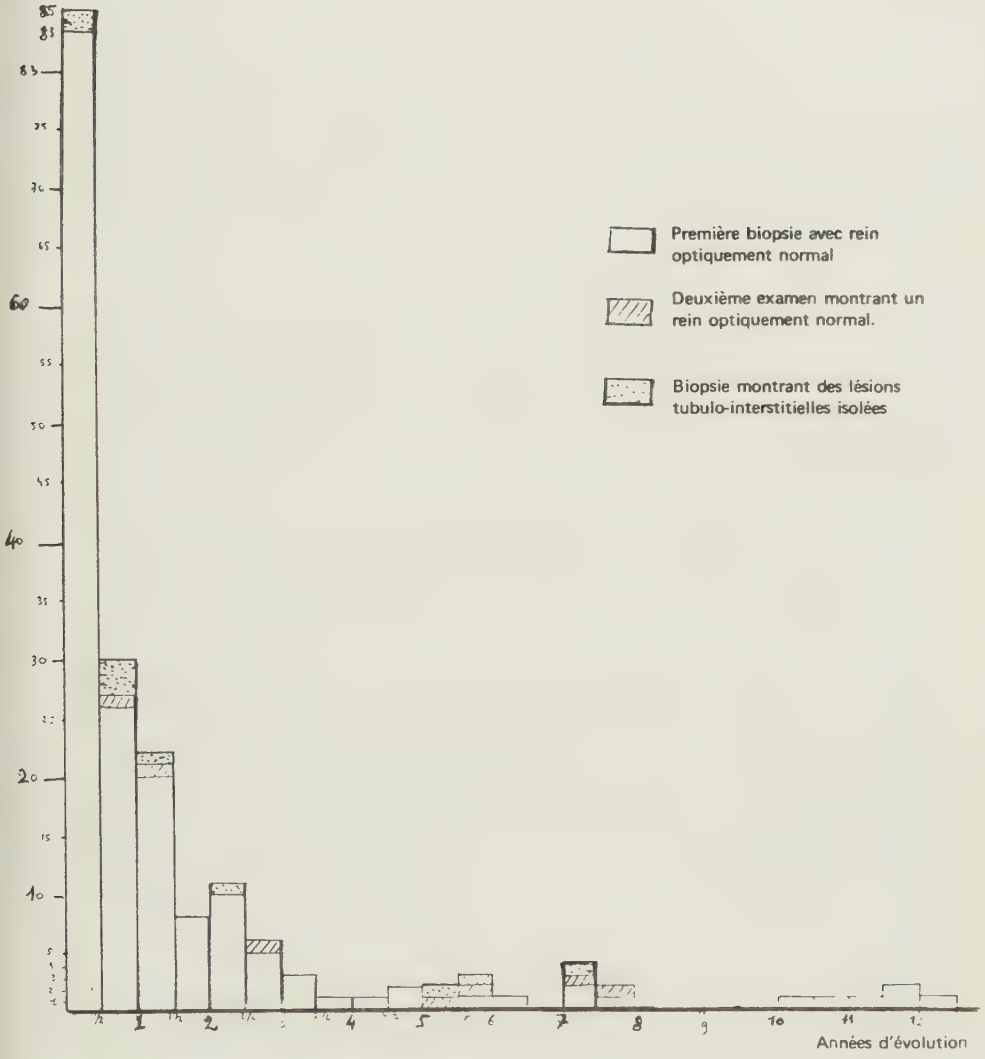


Tableau 2 - DATE DE LA BIOPSIE RENALE PAR RAPPORT AU DEBUT APPARENT DE LA MALADIE, DANS LES SYNDROMES NEPHROTIQUES AVEC LESIONS GLOMERULAIRES MINIMES (178 cas).

Dans 3 cas il s'agissait de fibrose glomérulaire globale et focale. Ces 7 malades ne font donc pas partie des 178 cas étudiés ici. Notons que nous n'avons jamais observé de transformation de "lésions glomérulaires minimes" en un type quelconque de glomérulonéphrite diffuse.

2°- Les lésions glomérulaires focales :

Notre matériel d'étude comporte 44 cas dont la caractéristique est la coexistence de glomérules pathologiques en nombre plus ou moins important selon les cas et de glomérules normaux. Dans 30 cas les lésions focales étaient des lésions de hyalinose segmentaire. Dans 14 cas il s'agissait de fibrose globale des glomérules pathologiques.

A) La hyalinose segmentaire et focale :

Ce diagnostic a été porté sur la biopsie rénale chez 28 malades et sur le rein d'autopsie chez 2 malades. Ces deux derniers sont morts, l'un d'une thrombose de la veine cave inférieure et des veines rénales, et l'autre d'une insuffisance surrénale aiguë.

Deux faits sont à souligner : Les lésions peuvent exister très précocement puisqu'elles étaient évidentes sur un prélèvement fait au cours de la première année d'évolution dans 11 cas ou même dans les 6 premiers mois (5 cas) (tableau n°3).

Dans d'autres cas, les lésions paraissent se développer au cours d'un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes : en effet, pour 4 malades une première biopsie faite respectivement 4 mois, 4 mois, 5 mois et 8 ans 6/12 après le début, était normale ; le deuxième examen fait respectivement 6 mois, 11 mois, 12 mois et 7 ans 6/12 plus tard montrait une hyalinose glomérulaire focale.

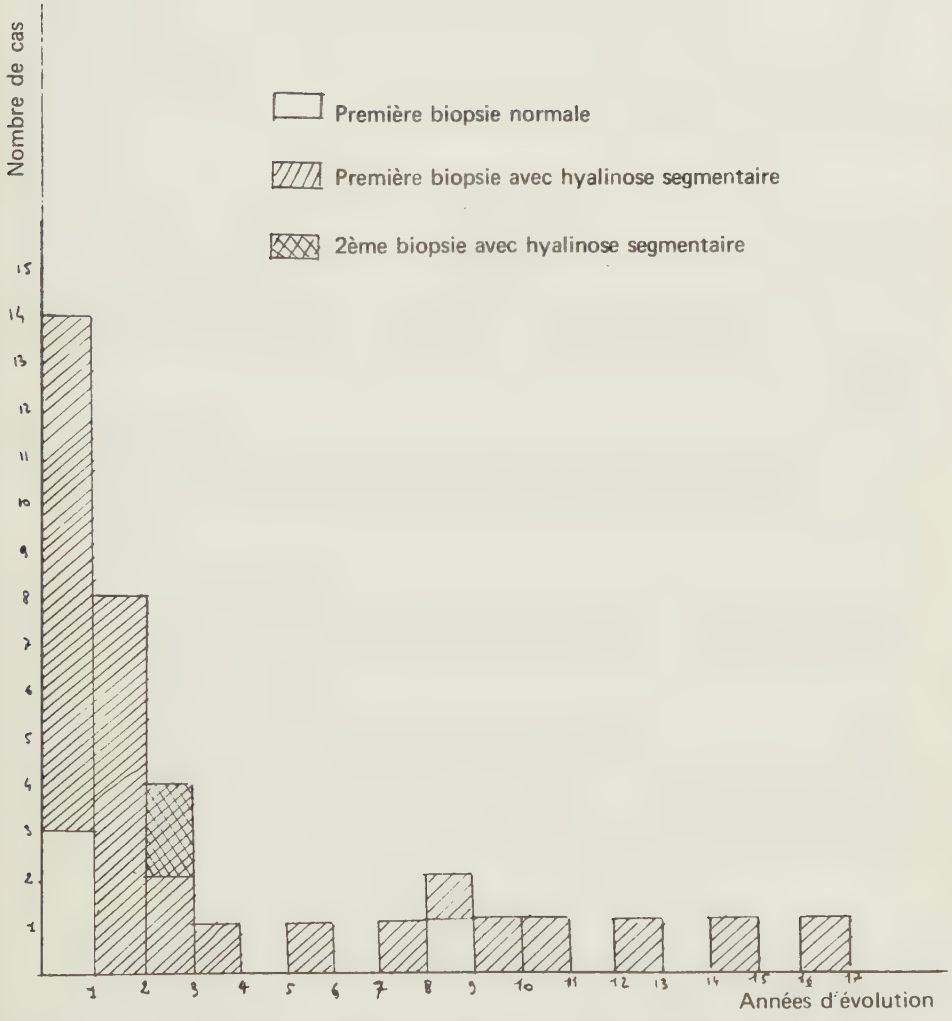


Tableau 3 - DATE DE LA BIOPSIE RENALE DANS LES SYNDROMES NEPHROTIQUES AVEC HYALINOSE SEGMENTAIRE ET FOCALE DES GLOMERULES (30 cas)

Ces lésions sont caractérisées par l'atteinte d'un segment variable du floculus dans un pourcentage plus ou moins élevé de glomérules où l'on note une dégénérescence hyaline sans prolifération cellulaire. Celle-ci affecte un groupe d'anses capillaires qui s'agglutinent entre elles de façon irrégulière, et adhérent à la capsule de Bowmann adjacente généralement sans l'intermédiaire d'une prolifération épithéliale. Au sein de cette hyalinose, il n'est pas rare d'observer des plages plus claires constituées par une surcharge lipidique du cytoplasme de certaines cellules endothéliales ou des dépôts fibrinoïdes sous-endothéliaux comblant parfois la lumière des capillaires glomérulaires.

Ces altérations sont confirmées par l'examen en microscopie électronique, qui montre en outre, une fusion importante de spédicelles surtout dans les segments altérés.

En immunofluorescence, il existe des dépôts d'IgM dans les lésions segmentaires, mais dans tous les autres glomérules, on ne constate aucun dépôt d'immunoglobulines.

Il existe, de plus, des lésions tubulo-interstitielles proportionnelles aux lésions glomérulaires. Dans 2 cas seulement, celles-ci étaient particulièrement marquées. Des lésions de hyalinose sous-endothéliale artériolaire ne sont pas rares.

Un fait est à souligner : les anomalies glomérulaires prédominent toujours à la jonction cortico-médullaire et y sont parfois limitées. Il n'est pas impossible qu'elles passent alors inaperçues lors d'une biopsie peu profonde.

Nous possédons deux autres documents itératifs pour cette série de malades. Chez 2 malades, dont la première biopsie pratiquée 3 et 8 mois après le début de la maladie, avait déjà montré des lésions de hyalinose segmentaire et focale, une deuxième biopsie effectuée 2 ans plus tard montrait la persistance des lésions.

B) La fibrose glomérulaire globale et focale :

Chez 14 malades atteints de syndrome néphrotique l'examen anatomique a révélé la coexistence de glomérules normaux et de glomérules fibreux.

Ces 14 malades ont eu une biopsie rénale chirurgicale comportant un grand nombre de glomérules.

La biopsie rénale n'a jamais été précoce : elle a été faite entre 2 ans 5/12 et 13 ans après le début de la maladie

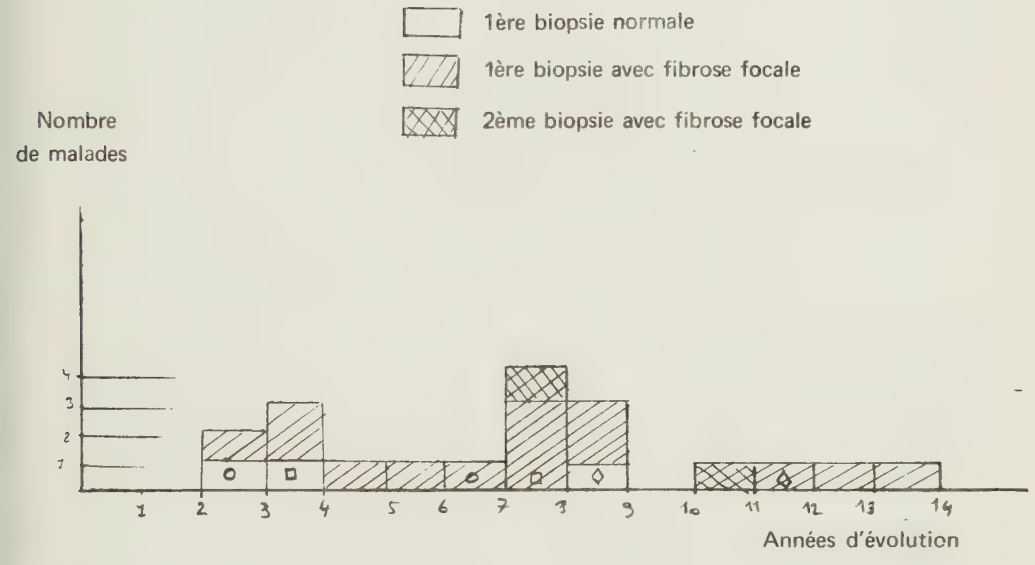


Tableau 4 - DATE DE LA BIOPSIE RENALE AU COURS DES SYNDROMES NEPHROTIQUES AVEC FIBROSE TOTALE ET FOCALE DES GLOMERULES.

Pour 3 de ces malades une première biopsie faite 2 ans (○), 3 ans 4/12 (□) et 8 ans 6/12 (◇) après le début de la maladie montrait un fragment de rein histologiquement normal. Un deuxième examen anatomique fait 4 ans, 4 ans 7/12 et 2 ans 8/12 plus tard, montrait 20 à 25% de glomérules fibreux.

Chez ce dernier malade, une 3ème biopsie faite à un stade terminal montrait une fibrose quasi-complète de tous les glomérules.

Ce type lésionnel se différencie du précédent dans la mesure où, si seul un certain pourcentage de glomérules est pathologique comme dans la hyalinose segmentaire et focale, les glomérules lésés sont complètement fibreux. On n'a alors sur la préparation histologique que des glomérules normaux ou des glomérules fibreux. Très rarement sont notés des aspects intermédiaires.

Les altérations tubulaires et intestitielles observées sont proportionnelles à l'intensité des lésions glomérulaires.

3°- Les lésions glomérulaires diffuses :

Celles-ci sont caractérisées par l'atteinte simultanée et identique de tous les glomérules examinés.

2 grands types de lésions sont observés selon qu'il existe ou non une prolifération endocapillaire.

Nous étudierons successivement :
- la glomérulonéphrite à dépôts extra-membraneux
- les glomérulonéphrites prolifératives.

A) La glomérulonéphrite à dépôts extramembraneux :

L'aspect de glomérulonéphrite à dépôts extra-membraneux a été rencontré chez 36 de nos malades qui avaient présenté un syndrome néphrotique.

La biopsie rénale a souvent été très précoce : elle a été faite 12 fois dans les 3 mois suivant la découverte de la néphropathie, 7 fois 3 à 12 mois plus tard. Les biopsies rénales plus tardives sont rares : 5 ans et 9 ans chez 2 malades (tableau n°5)

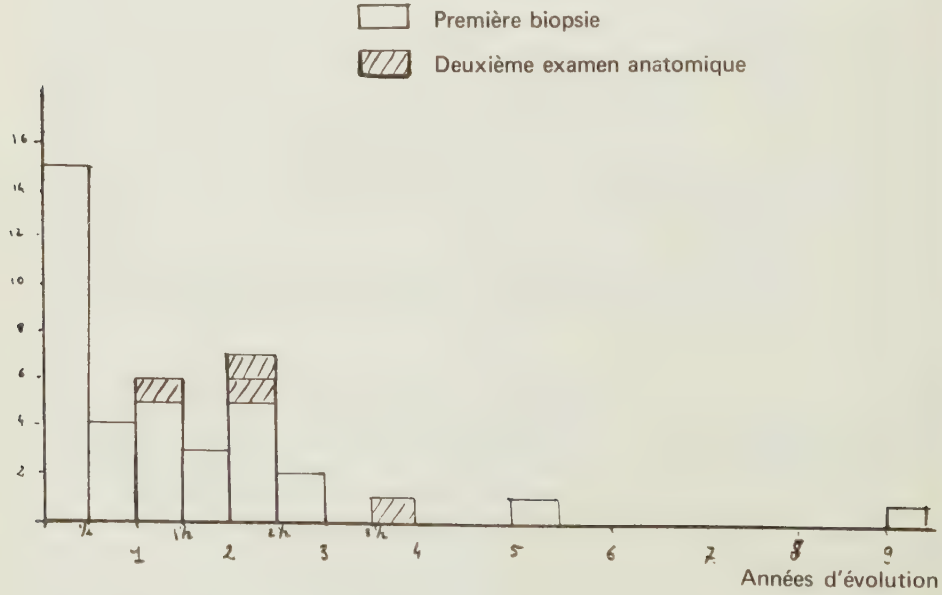


Tableau 5 - DATE DE LA BIOPSIE RENALE PAR RAPPORT AU DEBUT APPARENT DE LA MALADIE AU COURS DES GLOMERULO-NEPHRITES A DEPOTS EXTRA-MEMBRANEUX.

Ce type de néphropathie glomérulaire est caractérisé du point de vue histologique, par un épaississement régulier et diffus de toutes les parois des capillaires glomérulaires avec absence de prolifération endocapillaire. Cet épaississement, comme le montrent les colorations trichromiques dans la plupart des cas, est dû à la présence d'un dépôt fibrinoïde anormal plus ou moins continu sur le versant épithélial de la membrane basale entre la lamina densa et le revêtement épithélial. Un des éléments les plus précieux du diagnostic histologique est l'imprégnation argentique qui révèle dans la majorité des cas (à condition que les lésions ne soient ni trop précoces, ni trop tardives) un aspect hachuré très caractéristique de la paroi ("massues").

Dans 6 cas de notre série cependant le diagnostic a été rendu difficile par les remaniements importants de la paroi qui ont abouti à la disparition soit du dépôt, soit des "massues", soit des deux. Dans ces cas, les lésions importantes et diffuses des parois en l'absence de toute prolifération endocapillaire rendent ce diagnostic très vraisemblable.

La microscopie électronique confirme ces faits. Elle montre un dépôt anormal en mottes entre la lamina densa de la membrane basale et le revêtement épithélial, et après coloration argentique, la présence de spicules perpendiculaires à la lamina densa et issues de celle-ci, séparant les dépôts anormaux les uns des autres. La lamina densa est parfois intacte, parfois amincie, et dans les cas avancés parfois complètement confondue avec le dépôt. En l'absence de colorations argentiques, il est alors difficile d'analyser l'épaississement de la paroi. Enfin, les spicules peuvent entourer complètement les dépôts donnant alors un aspect torsadé à la paroi (ce qui explique la disparition des "massues" en optique).

Les études en immunofluorescence montrent dans ces cas des dépôts diffus à toutes les parois des capillaires glomérulaires d'IgG et de βIC essentiellement.

Nous possédons des documents itératifs pour 4 malades I an, 2 ans et 3 ans après la lère biopsie. Chez tous, les lésions persistaient même chez un enfant qui n'avait plus aucun signe biologique de néphropathie. Signalons que cette rémission était récente.

B) Les glomérulonéphrites prolifératives :

On peut distinguer 4 sous-groupes de glomérulonéphrites prolifératives diffuses, selon que la prolifération endocapillaire est pure (c'est-à-dire localisée aux espaces intercapillaires, sans modification des parois, ou accompagnée de prolifération des cellules épiliales (glomérulonéphrite endo et extra-capillaire), d'épaississement

des parois des capillaires glomérulaires (glomérulonéphrites membrano-prolifératives), de nodules hyalins centro-lobulaires (glomérulo-néphrite lobulaires).

a) La glomérulonéphrite proliférative endocapillaire diffuse :

Pour les 21 malades chez lesquels ce diagnostic a été porté, le prélèvement anatomique a toujours été fait par biopsie rénale. Celle-ci a été précoce (dans les 6 premiers mois de la maladie) chez 17 enfants. Les 4 autres ont eu une biopsie tardive, plus d'un an après le début.

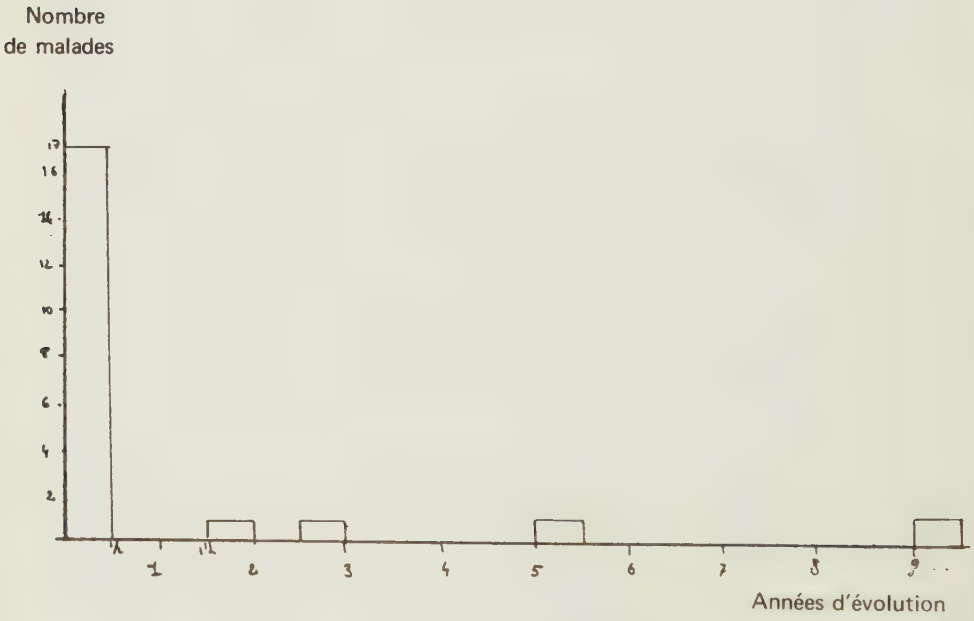


Tableau 6 - DATE DE LA BIOPSIE RENALE PAR RAPPORT AU DEBUT DE LA NEPHROPATHIE AU COURS DES GLOMERULO-NEPHRITES AVEC PROLIFERATION ENDOCAPILLAIRE PURE 121 cas).

Ce type de lésion est caractérisé anatomiquement par une prolifération plus ou moins importante des cellules mésangiales ou endocapillaires et une hypertrophie du tissu intercapillaire sans épaississement des parois des capillaires glomérulaires. Dans un cas, il existait de plus de nombreux polynucléaires dans les lumières capillaires.

Dans certains cas (en particulier dans les cas où cet aspect est rencontré au cours d'une glomérulonéphrite à début aigu post-infectieux) on peut mettre en évidence quelques dépôts coniques fibrinoïdes très espacés les uns des autres sur le versant épithélial de la membrane basale. Ces dépôts désignés sous le nom de "humps" sont très positifs pour l'IgG et la βIC en immunofluorescence. En dehors de ces cas, il n'existe pas de dépôts d'immunoglubulines dans les glomérules.

Nous possédons des documents itératifs pour 5 de ces malades. Malgré la persistance du syndrome néphrotique chez 3 d'entre eux une 2ème biopsie a montré la disparition de la prolifération endocapillaire. Chez un quatrième malade la 2ème biopsie effectuée 5 ans après la guérison clinique a également montré un rein normal. Enfin, la cinquième malade est morte d'insuffisance rénale 3 ans après le début du syndrome néphrotique et son rein était le siège d'une glomérulonéphrite "chronique" avec des lésions glomérulaires très avancées.

b) Les glomérulonéphrites prolifératives endo et extracapillaires :

Chez 20 malades ayant eu un syndrome néphrotique, l'examen anatomique pratiqué 15 fois sur une biopsie rénale et 5 fois sur des reins d'autopsie a révélé en plus d'une prolifération endocapillaire diffuse à tous les glomérules, l'existence d'une prolifération épithéliale ou extracapillaire d'intensité et de diffusion variables. Nous distinguerons 3 types différents (type I, type II, type III) selon la diffusion de la prolifération épithéliale.

Dans le type I, comportant 3 malades, tous les glomérules sont prolifératifs, mais dans un pourcentage souvent élevé de glomérules, il existe un segment fibreux synéchiant une partie plus ou moins importante du floculus à la capsule de Bowman adjacente. Ces lésions ont été observées sur des biopsies pratiquées respectivement 1 mois, 3 mois et 5 mois après le début de la néphropathie.

Dans le type II, comportant 4 malades, les aspects lésionnels sont plus variés et tous les intermédiaires existent entre les glomérules purement prolifératifs et les glomérules fibreux. On note, en particulier, des lésions segmentaires et des croissants épithéliaux dans la moitié environ des glomérules.

Les biopsies ont été pratiquées chez ces malades entre 2 et 4 mois après le début de la néphropathie.

Enfin dans le type III, comportant 13 malades, l'aspect des glomérules est au contraire très homogène. Dans 80 à 100% des glomérules, il existe des croissants épithéliaux remplissant complètement l'espace interfloculo-capsulaire. Ces lésions ont été observées sur des biopsies pratiquées entre 3 semaines et 5 mois après le début de la néphropathie sauf pour 1 malade où la biopsie est plus tardive (1 an II/I2).

c) Les glomérulonéphrites membrano-prolifératives :

Chez 36 malades présentant un syndrome néphrotique, la biopsie rénale a révélé l'aspect de glomérulonéphrite "membrano-proliférative".

Cet aspect peut exister très précocement puisque chez 6 malades, la biopsie rénale a été pratiquée dans le mois suivant le début de la néphropathie et chez 13 malades dans les 6 premiers mois de la néphropathie (tableau n° 7).

La caractéristique anatomique de ce type lésionnel est l'association à une prolifération des cellules endocapillaires ou mésangiales d'un épaississement diffus mais généralement irrégulier des parois des capillaires glomérulaires.

Cet épaississement est de nature variable :

- dans certains cas, il s'agit d'un dépôt intermembrano-endothélial,

- dans d'autres cas, on met en évidence un aspect feuilleté de la paroi, les expansions du mésangium s'infiltrant entre la lamina densa et l'endothélium,

- parfois, le dépôt épaissit toute la lamina densa de façon homogène. Dans ces cas ("dépôts denses au sein des basales") la capsule de Bowman et les vitrées tubulaires sont épaissies par le même dépôt.

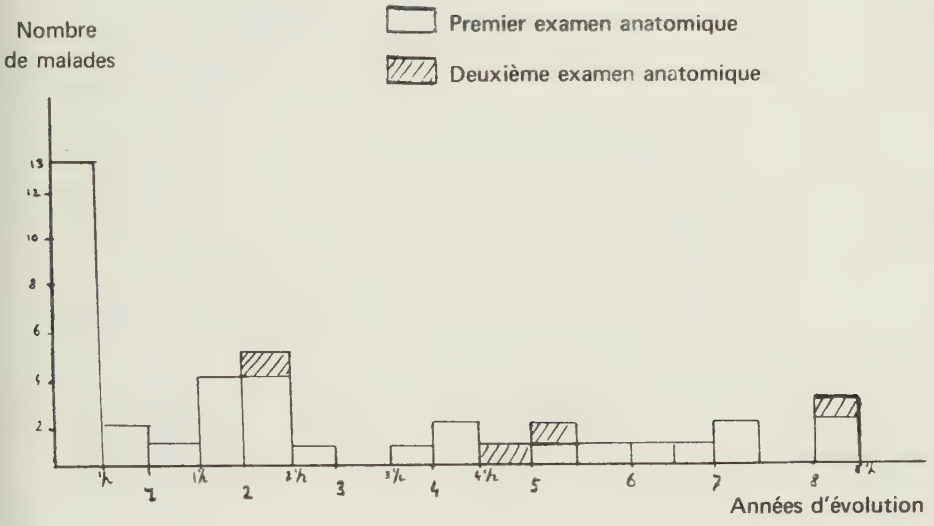


Tableau 7 - DATE DE LA BIOPSIE RENALE PAR RAPPORT AU DEBUT DE LA MALADIE AU COURS DES GLOMERULO-NEPHRITES MEMBRANO-PROLIFERATIVES.

Dans de très rares cas, les dépôts sont situés sur le versant épithélial de la membrane basale,

- l'association de plusieurs types de dépôts peut enfin concourir à l'épaississement de cette paroi.

Seule la microscopie électronique peut, le plus souvent, identifier le type et la localisation du dépôt anormal.

C'est pourquoi dans un but pratique, il nous paraît plus sage de désigner cette entité sous le terme générique de glomérulonéphrite "membrano-prolifération", étant bien entendu qu'il peut s'agir de n'importe quel type de modification de la paroi des capillaires glomérulaires.

L'étude en immunofluorescence donne également des résultats variables. Dans les cas où le dépôt est intermembrano-endothélial, il s'agit principalement de dépôts d'IgG et de β1C. Mais des dépôts d'IgA, d'IgM et de fibrinogène en moindre quantité peuvent également être mis en évidence. Dans le cas de "dépôts" denses au sein des basales" on ne trouve que des dépôts de β1C.

3 malades ont eu une 2è biopsie rénale 2, 4 et 5 ans après la 1ère. Enfin 1 malade est mort 2 ans après la biopsie. Ces 4 documents

montraient le même type de lésion des parois des capillaires. Seule, la prolifération endocapillaire avait légèrement diminué.

d) La glomérulonéphrite lobulaire :

Un aspect typique de glomérulonéphrite lobulaire existait sur la biopsie rénale de 15 enfants présentant un syndrome néphrotique. Chez 5 enfants la biopsie rénale a été effectuée précocement : au cours des 6 premiers mois de la maladie. (Tableau n°8).

La glomérulonéphrite lobulaire est caractérisée sur le plan histologique,comme la glomérulonéphrite membrano-proliférative,par l'association d'une prolifération des cellules mésangiales ou endocapillaires et d'un épaississement diffus mais irrégulier des parois des capillaires glomérulaires, mais il s'en distingue par l'existence d'une accumulation de substance hyaline dans les axes intercapillaires formant des nodules centro-lobulaires réguliers donnant au floculus un aspect lobulé.

Les études en immunofluorescence donnent les mêmes résultats que pour les glomérulonéphrites membrano-prolifératives : il existe des dépôts d'IgG, de β1C et parfois d'IgM le long des parois des capillaires glomérulaires. Aucun dépôt d'immunoglubulines n'est observé dans les axes intercapillaires.

Un 2ème examen anatomique a été fait un à trois ans après la 1ère biopsie rénale (dans 2 cas, il s'agissait d'une biopsie, dans 1 cas, d'une autopsie). Il n'existait pas de modification importante des glomérules qui gardaient leur aspect lobulé caractéristique. Nous n'avons jamais observé de transformation d'une autre forme anatomique de glomérulonéphrite en glomérulonéphrite lobulaire.

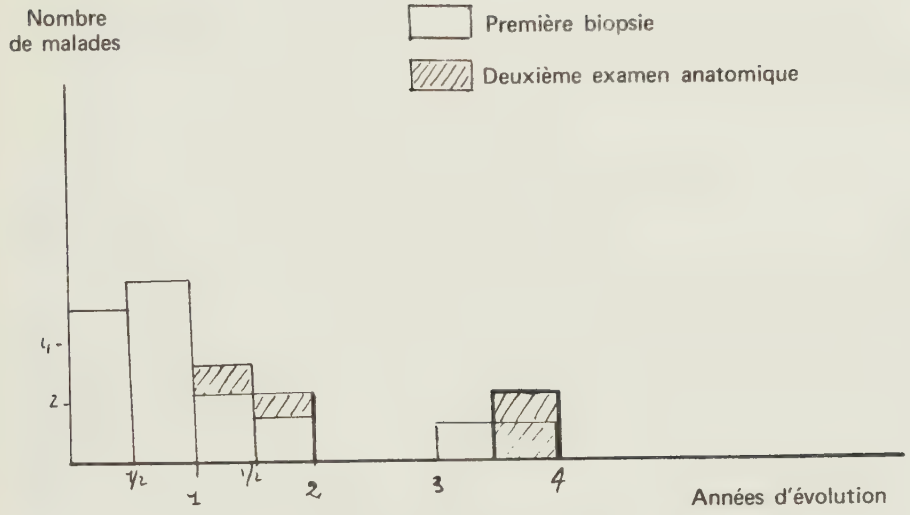


Tableau 8 - DATE DE LA BIOPSIE PAR RAPPORT AU DEBUT DE LA MALADIE AU COURS DES GLOMERULO-NEPHRITES LOBULAIRES.

4°- Les lésions glomérulaires inclassables :

Chez 7 malades, les lésions observées sur la biopsie rénale (2 cas) ou sur les reins d'autopsie (5 cas) ont montré des lésions trop évoluées pour être classées. La date des examens anatomiques varie entre 9 mois et 9 ans après le début de la néphropathie.

Dans un cas, la biopsie effectuée 1 an après le début du syndrome néphrotique montrait une hyalinose des glomérules, sans prolifération qui, sur un deuxième document obtenu 1 an plus tard, ne s'était pas considérablement modifiée. La malade est encore en vie 8 ans après le début de la néphropathie.

Dans 3 cas, la persistance de glomérules normaux et la fibrose plus ou moins avancée des autres glomérules nous a suggéré la possibilité d'un stade terminal de "néphrose" lipoïdique. Cette hypothèse était corroborée par l'histoire clinique.
Signalons que chez 2 de ces malades, nous avons trouvé à l'autopsie des thromboses des artères pulmonaires, récente chez l'un, ancienne et réperméabilisée chez l'autre.

5°- Les syndromes néphrotiques congénitaux :

2 types lésionnels principaux ont été observés dans ces

circonstances particulières (en dehors des "lésions glomérulaires minimes" qui ont été étudiées dans le chapitre qui leur est consacré).

a) Rein "microkystique" :

Chez 6 malades dont l'examen anatomique (reins d'autopsie) a été effectuée entre 1 mois et 1 an après le début du syndrome néphrotique, la seule anomalie notée est une dilatation kystique des tubes contournés proximaux, diffuse et irrégulière pour 1 malade, essentiellement localisée au cortex profond pour les 5 autres.

Tous les autres éléments du parenchyme rénal et en particulier les glomérules sont normaux. Chez 1 malade, une microdissection de néphrons a confirmé l'aspect moniliforme des dilatations du tube contourné proximal caractéristique de cette curieuse affection.

b) Hyalinose intercapillaire diffuse :

Chez 2 malades, 2 biopsies effectuées chez l'un à l'âge de 4 mois, chez l'autre à l'âge de 2 ans 9/12 ont montré un aspect de hyalinose intercapillaire diffuse à tous les glomérules avec rétraction des floculus et absence d'hypercellularité.

L'autopsie pratiquée 3 mois après la biopsie chez 1 de ces malades, a montré le même aspect des glomérules.

Cet aspect n'a jamais été rencontré chez des enfants plus âgés.

° ° °

C) ETUDE ANATOMIQUE DES CAS PARTICULIERS :

1°- Syndrome néphrotique avec signes d'insuffisance tubulaire :

Nous disposons de 2 biopsies rénales itératives pour un malade de ce groupe.

Dans le premier cas, sur la 1ère biopsie effectuée 1 an après le début du syndrome néphrotique, les glomérules étaient normaux, mais il existait des lésions tubulo-interstitielles modérées. Sur la 2ème biopsie effectuée 2 ans 9/12 après la 1ère, 8 sur 10 des glomérules étaient fibreux et les lésions tubulo-interstitielles étaient considérables.

Pour la deuxième malade, la seule biopsie rénale que nous possédions montrait également une fibrose complète de la plupart des glomérules et des lésions tubulo-interstitielles considérables.

2°- Syndrome néphrotique et thrombose des veines rénales :

Chez un malade décédé 3 mois après le début du syndrome néphrotique, l'autopsie a montré des glomérules optiquement normaux et un certain degré de dilatation tubulaire mais l'examen des veines rénales devait révélér une thrombose ancienne et partielle des veines rénales des deux côtés.

3°- Syndrome néphrotique et néphroblastome :

Chez un malade présentant un néphroblastome du rein droit, aussi bien la biopsie rénale, effectuée un an après le début du syndrome néphrotique, que la pièce de néphrectomie ensuite, devaient révéler des lésions de hyalinose segmentaire et focale dans le cortex et des éléments dysplasiques (kystes et ilots de cartilage dans la médullaire). Il n'existait pas de thrombose veineuse ou d'embolie néoplasique.

° ° °

ANALYSE SEMEIOLOGIQUE

Comme pour l'étude anatomique nous envisagerons successivement :

1°- Les problèmes posés par les syndromes néphrotiques secondaires, c'est-à-dire ceux que l'anamnèse, le contexte clinique, les données biologiques, ou parfois, l'histologie (amylose) permettent de rattacher à une affection définie.

2°- La séméiologie des différentes variétés des syndromes néphrotiques idiopathiques, telles qu'elles ont été définies au chapitre consacré à l'étude anatomique, auxquelles nous rattachons pour des raisons exposées plus loin les syndromes néphrotiques des glomérulonéphrites à début aigu post-infectieux.

3°- Enfin très rapidement nous présenterons quelques cas particuliers.

° ° °

A) LES SYNDROMES NEPHROTIQUES SECONDAIRES:

I - Les syndromes néphrotiques survenant au cours d'une maladie générale :

1°- Les syndromes néphrotiques du purpura rhumatoide:

Sur 55 malades étudiés pour une néphropathie du purpura rhumatoïde, 26 ont eu au cours de l'évolution un syndrome néphrotique.

Le diagnostic de maladie de Schönlein - Henoch a été porté sur des éléments cliniques : association chez 25 malades d'un purpura pétéchial, d'arthralgies, de douleurs abdominales souvent accompagnées de diarrhée, de vomissements et de meloena. Un seul malade n'a pas eu de purpura visible, mais l'existence d'un syndrome articulaire et de douleurs abdominales avec meloena, d'un signe du lacet très positif nous ont fait accepter le diagnostic.

1) âge de début :

Il s'échelonne entre 25 mois et 18 ans avec une moyenne de 8 ans 5/12.

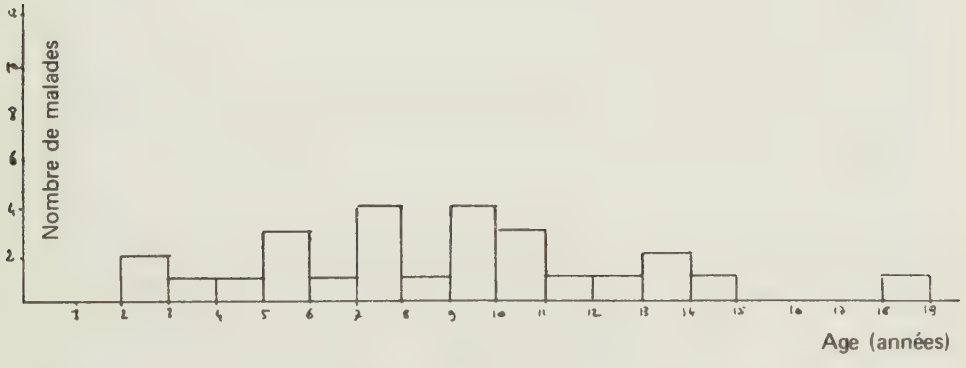


Tableau 9 - AGE DE DEBUT DE LA NEPHROPATHIE DU PURPURA RHUMATOIDE

2) le sexe :

Notre série comprend 18 garçons (70%) et 8 filles.

3) circonstances de début :

a) le purpura rhumatoïde. Dans la majorité des cas le purpura rhumatoïde survient sans cause déclenchante. Six fois il est apparu après un épisode infectieux (rhino-pharyngite ou angine). Son origine streptococcique a été démontrée dans un cas, le taux des antistreptolysines étant de 1 600 unités.

Chez un enfant le purpura rhumatoïde est apparu 6 jours après une injection de sérum antitétanique.

b) La néphropathie se traduit initialement par l'apparition d'une protéinurie ou d'une hématurie macroscopique : elle a été décelée dans les trois semaines qui suivent le début de la maladie chez 22 malades, soit dans 85 % des cas ; entre 3 et 9 semaines après le début chez les autres sujets.

c) Le syndrome néphrotique est presque toujours mis en évidence précocement : dans les 3 premiers mois de la néphropathie chez 18 malades (70%). Il est parfois plus tardif et peut n'être reconnu que un ou deux ans après le début.

4°- Analyse séméiologique :

a) Le syndrome néphrotique. Il est très rare que des oedème francs fassent cliniquement suspecter son existence (4 cas).

Le plus souvent le syndrome néphrotique est à peine marqué, les protides totaux étant compris entre 50 et 58 g/l, l'albuminémie entre 16 et 28 g/l (17 cas).

Chez 4 enfants les protides sont compris entre 40 et 50 g/l. Chez 5 enfants enfin le syndrome néphrotique est intense, avec des protides totaux à moins de 40 g/l, un taux d'albumine compris entre 9 et 15 g/l.

La lipémie ne dépasse 8 g/l que chez 19 enfants (70%); elle n'est jamais très élevée et n'a atteint 15 g/l que chez un seul enfant.

b) L'hématurie. Elle est constante, presque toujours macroscopique (24 cas), parfois microscopique mais supérieure à 100 000 hématies/mn.

c) La tension artérielle : Elle peut être élevée au début de la maladie mais se normalise le plus souvent

rapidement. Ultérieurement une hypertension artérielle peut accompagner une insuffisance rénale chronique.

d) Les fonctions rénales : Au début de la néphropathie une azotémie supérieure à 0,60 g/l et une diminution de la clearance de la créatinine existent chez 6 malades. 3 d'entre eux évoluent d'une seule tenue vers l'aggravation fonctionnelle et la mort ; chez les 3 autres les fonctions rénales se restaurent progressivement.

5 malades ont initialement des fonctions rénales normales mais une insuffisance rénale progressive apparaît rapidement.

5°- Evolution :

L'évolution aftuelle des 26 malades est la suivante : guérison apparente : 4 cas ; protéinurie persistante associée ou non à une hématurie : 13 cas ; insuffisance rénale : 1 cas ; décès par insuffisance rénale : 8 cas.

6°- Eléments du pronostic :

Le pronostic est d'autant plus réservé que le syndrome néphrotique est plus intense, plus durable, plus précoce, et surtout que les lésions histologiques sont plus sévères (tableau n° 10).

TYPE ANATOMIQUE		Nombre de cas avec S. N	APPARITION DU SYNDROME NEPHROTIQUE.		EVOLUTION DU SYNDROME NEPHROTIQUE		EVOLUTION DE LA NEPHROPATHIE			TOTAL des cas de purpura rhumatoïde.
			Précoce	Tardive	Transitoire.	Durable	Guérison	Anomalies persistantes	Insuffisance rénale	
Lésions glomérulaires minimes.		0								3
Prolifération endocapillaire pure.		1	1		1		1	0	0	4
Glomérulonéphrite segmentaire et focale		7	3	4	6	1	1	5	1	23
Prolifération endo et extra capillaire	Type I	3	2	1	1	2	2	1	0	8
	TypeII	6	3	3	6		0	4	2	7
	TypeIII	5	5		5		0	1	4	6
Glomérulonéphrite membrano proliférative		4	4		2	2	0	2	2	4
TOTAL		26	18	8	21	5	4	13	9	55

TABLEAU N° 10

- Les néphropathies du purpura rhumatoide avec syndrome néphrotique -

L'apparition même d'un syndrome néphrotique au cours d'une néphropathie du purpura rhumatoïde est un élément de mauvais pronostic ; sa fréquence croît lorsque l'atteinte anatomique est plus sévère. (tableaux 10 et 11).

Variété clinique	Guérison	Evolution prolongée	Décès
Avec syndrome néphrotique	15%	50%	35%
Sans syndrome néphrotique	52%	48%	0

TABLEAU N°11

Pronostic du purpura rhumatoïde avec ou sans syndrome néphrotique
(55 cas)

2°- Le syndrome néphrotique au cours des microangiopathies thrombotiques :

43 enfants atteints de microangiopathie thrombotique ont eu un examen anatomique (biopsie ou autopsie) ; 6 d'entre eux avaient un syndrome néphrotique. Celui-ci est toujours resté au second plan du tableau clinique, dominé par l'anémie, la thrombopénie, et l'insuffisance rénale aiguë.

Un seul enfant a un oedème discret. Tous ont des protides sanguins abaissés entre 40 et 50 g/l, une albuminémie entre 18 et 28 g/l, une protéinurie massive. Les lipides sont très élevés, compris entre 12 et 20 g/l.

3 de ces enfants sont morts d'insuffisance rénale avec anurie définitive, les 3 derniers ont guéri et conservent actuellement des fonctions rénales normales. La présence d'un syndrome néphrotique ne paraît pas avoir une influence sur le pronostic puisqu'on en observe autant dans les microangiopathies d'évolution mortelle (3 cas sur 24) que dans celles d'évolution favorable (3 cas sur 19).

En réalité la fréquence des syndrome néphrotiques est sans doute sous estimée : 5 autres enfants ont un taux de protides

sanguins voisin de 50 g/l, mais aucune électrophorèse n'a été effectuée et il est difficile d'interpréter une hypoprotidémie isolée chez des enfants anuriques.

3°- Syndrome néphrotique et amylose rénale :

Deux enfants atteints d'un syndrome néphrotique ont des dépôts amyloïdes évidents en biopsie rénale.

Dans un cas, il s'agit d'un syndrome de Wissler - Fanconi évoluant depuis deux ans. Le deuxième a une diarrhée ancienne et un syndrome polyarticulaire fébrile ; 5 membres de la fratrie sont morts, dans l'enfance, dans des circonstances imprécises.

4°- Syndrome néphrotique et lupus érythémateux disséminé :

4 malades ont eu un syndrome néphrotique au cours d'une néphropathie de lupus érythémateux disséminé. Sa signification pronostique ne peut être jugée sur une si petite série.

5°- Syndrome néphrotique et syndrome d'Alport :

Un syndrome néphrotique a été observé chez 3 des 20 enfants atteints de néphropathie familiale avec surdité qui ont été suivis dans le service. Son apparition est généralement tardive, de pronostic péjoratif ; elle coïncide toujours avec des lésions glomérulaires sévères à l'examen histologique et annonce l'insuffisance rénale.

II - Les syndromes néphrotiques des glomérulonéphrites à début aigu post-infectieux :

Chez 34 malades la néphropathie a été découverte au décours d'une angine : les antistreptolysines étaient supérieures à 800 unités dans 10 cas, normales dans 16 cas ; elles n'ont pas été déterminées chez les 8 autres sujets.

23 de ces malades se présentent comme des glomérulonéphrites aiguës : le début est brutal, marqué par l'apparition d'oedèmes, d'une hématurie souvent macroscopique, d'une hypertension artérielle avec élévation de l'urée sanguine. Chez 9 malades le début est moins bruyant, les anomalies urinaires peuvent être découvertes lors d'un examen fait à titre systématique au décours d'une angine.

L'évolution peut se faire vers la guérison, plus souvent vers une néphropathie prolongée, l'hypertension artérielle et l'azo-

témie régressant rapidement ; parfois l'insuffisance rénale persiste, entraînant la mort en quelques mois. Le syndrome néphrotique peut exister dès le début ou apparaître ultérieurement.

La biopsie rénale montre toujours une glomérulonéphrite proliférative diffuse : prolifération endocapillaire pure (5 cas), prolifération endo et extracapillaire (10 cas), membrano-proliférative (13 cas), ou lobulaire (6 cas). Chacun de ces aspects peut être constaté dès les premières semaines de la maladie.

Ces 34 malades peuvent être considérés comme des glomérulonéphrites post-infectieuses.

Cependant, quelques remarques s'imposent :

- un épisode infectieux initial peut être méconnu surtout si l' enfant est vu à une phase tardive de l'évolution.

- la survenue d'une infection rhino-pharyngée au cours d'une néphropathie ancienne peut provoquer une poussée évolutive qui revêt tous les caractères d'une glomérulonéphrite aiguë.

- un début aigu peut se voir en dehors de toute infection préalable.

- Parmi les syndromes néphrotiques des autres variétés (lésions glomérulaires minimes et focales en particulier) qui ne présentent aucun caractère de glomérulonéphrite aiguë, un grand nombre sont précédés d'une infection de même type.

Il est donc extrêmement difficile d'affirmer ou de nier avec certitude la responsabilité d'une infection initiale. Il paraît d'autant plus aléatoire de reconnaître deux variétés de glomérulonéphrites - l'une post-infectieuse, l'autre idiopathique - qu'aucune nuance anatomique, séméiologique, ou évolutive ne les distingue.

C'est pourquoi dans cette étude seuls seront considérés comme "secondaires" les syndromes néphrotiques survenant au cours d'une maladie générale connue. Tous les autres seront considérés comme "idiopathiques".

° ° °

B) LES SYNDROMES NEPHROTIQUES IDIOPATHIQUES:

Nous étudierons successivement :

- Les syndromes néphrotiques avec "lésions glomérulaires minimes".

- Les syndromes néphrotiques avec "lésions glomérulaires focales".

- Les syndromes néphrotiques avec "lésions glomérulaires diffuses".

- Les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires inclassables .

- Les syndromes néphrotiques congénitaux à forme anatomique particulière.

I - LES SYNDROMES NEPHROTIQUES AVEC LESIONS GLOMERULAIRES MINIMES :

L'examen anatomique en microscopie optique n'a décelé aucune altération glomérulaire chez 178 enfants ayant un syndrome néphrotique évolutif.

Dans la majorité des cas (169 sujets) le rein est pratiquement normal dans sa totalité ; dans quelques cas (9 sujets), des lésions tubulo-interstitielles importantes et diffuses contrastent avec l'intégrité glomérulaire.

Ces deux groupes de malades seront étudiés successivement.

A) LES SYNDROMES NEPHROTIQUES AVEC REINS OPTIQUEMENT NORMAUX :

Le rein peut être tout à fait normal (142 cas) ou présenter de très discrètes altérations : prolifération endocapillaire modérée (8 cas), anomalies tubulaires minimes et localisées (19 cas). L'analyse initiale n'a révélé aucune différence clinique ou évolutive entre ces malades qui peuvent donc être considérés comme formant un groupe homogène.

1°- Age de début (tableau n° 12)

La maladie peut apparaître à tout âge, de 3 mois à 15ans. dans notre série (1). Elle est surtout fréquente chez le petit enfant puisque les deux tiers des cas surviennent avant 5 ans, et la moitié des cas entre 1 et 4 ans. L'âge de début moyen est de 4 ans 9/12.

2°- Le sexe :

La prédominance masculine est très nette puisque nous comptons 122 garçons (72%) et 47 filles (28%).

---

(1) Les traits particuliers des syndromes néphrotiques apparus dans la première année de la vie seront repris dans le chapitre consacré aux "syndromes néphrotiques congénitaux, infantiles, et familiaux."

3°- Antécédents :

1)- Des antécédents allergiques lointains ont été signalés chez 15 malades, chiffre sans doute très inférieur à la réalité car, le plus souvent, ce renseignement n'a pu être précisé.

La coexistence d'une néphropathie chez un membre de la famille est notée dans 16 cas. Chez 10 d'entre eux la nature de la maladie rénale est imprécise ; dans les 6 autres cas il s'agit de syndrome néphrotique primitif familial atteignant plusieurs membres d'une même fratrie (2)

Deux malades ont une cardiopathie congénitale ; chez 2 autres enfants, dont la maladie a débuté avant l'âge de 1 an elle est associée à des malformations du faciès et de la denture.

---

(2) Les problèmes posés par ces syndromes néphrotiques familiaux seront envisagés dans un chapitre ultérieur (syndromes néphrotiques congénitaux, infantiles et familiaux, p.)

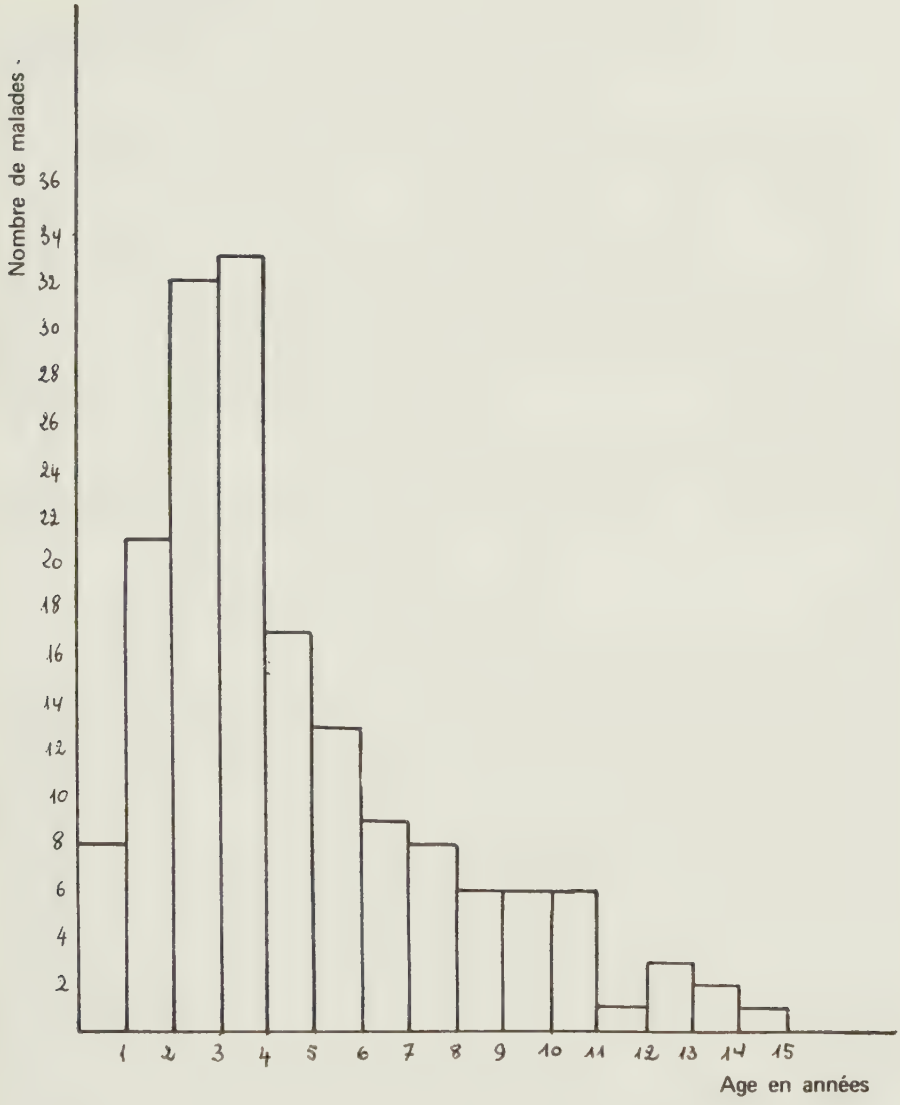


Tableau 12 - AGE DE DEBUT DES SYNDROMES NEPHROTIQUES AVEC REINS OPTIQUEMENT NORMAUX (169 cas).

2) - Antécédents immédiats (Tableau n° 13)

	Nombre de cas	Pourcentage
Apparition primitive	79	52%
Infections diverses surtout des voies aériennes supérieures.	58	39%
Vaccinations	13	9%
Circonstances non précisées	19	-
Total	169	100%

TABLEAU N° 13

Circonstances d'apparition des syndromes néphrotiques avec reins optiquement normaux (169 cas)

Dans plus de la moitié des cas la maladie apparaît sans antécédent immédiat particulier.

Dans 58 cas le début est précédé d'un épisode infectieux: angine ou rhino-pharyngite le plus souvent, mais aussi otite, bronchite, voire amygdalectomie (2 cas), varicelle, rougeole..., 4 fois il s'agissait d'une streptococcie très probable.

Chez 13 malades des oedèmes ou une protéinurie sont apparus au cours ou au décours d'une vaccination, alors que l'absence de protéinurie avait été vérifiée avant la première injection.

4°- Circonstances de découverte (tableau N°14)

	Nombre de cas	Pourcentage
Oedèmes	128	80 %
Examen systématique d'urines	36	20 %
Non précisé	5	/
Total	169	100 %

TABLEAU N° 14

Circonstances de découverte des syndromes néphrotiques avec reins optiquement normaux (169 cas)

L'apparition d'oedème est le premier signe pathologique chez 80% des sujets. Dans les autres cas (20%) la maladie a été découverte par un examen systématique ; chez 13 d'entre eux un examen d'urines avait été normal ; moins de un an auparavant.

Une protéinurie permanente et isolée n'a jamais été constatée avant l'apparition du syndrome néphrotique.

Lorsque la protéinurie a été le premier signe à attirer l'attention, deux éventualités peuvent être distinguées :

1)- Le plus souvent, un syndrome néphrotique clinique ou biologique a été mis en évidence 1 à 4 mois après la découverte de la protéinurie (31 cas). Chez 2 malades, l'hyperlipémie a précédé d'un mois les perturbations protidiques.

2)- Chez 5 malades, la protéinurie a été transitoire, disparaissant en 1 à 3 mois, mais un syndrome néphrotique est ultérieurement apparu après un intervalle de 5 mois à 5 ans.

5°- Analyse séméiologique :

1) - Les oedèmes (tableau N° 15)

Importance des oedèmes (1)	Au début de la maladie.		Intensité maximum observée pendant la maladie.	
	Nombre de cas	Pourcentage	Nombre de cas	Pourcentage.
++++	13	9%	20	12%
+++	35	24%	54	32%
++	50	34%	61	36%
+	24	16,5%	20	12%
0	24	16,5%	14	8%
non précisée	23	-	0	-
Total	169	100 %	169	100%

TABLEAU N° 15

Les oedèmes dans les syndromes néphrotiques avec reins optiquement normaux (169 cas)

(1) ++++ = anasarque / +++ = oedèmes généralisés avec ascite
++ = oedèmes sous-cutanés diffus / + = oedème facial ou palpébral / 0 = absence d'oedèmes

Les oedèmes sont presque toujours évidents dès le premier examen. Le plus souvent généralisés, ils envahissent les séreuses dans un tiers des cas. 14 malades (soit 8% des cas) n'ont jamais eu d'oedèmes visibles au cours de toute l'évolution.

2)- La protéinurie (tableau N° 16)

Au cours de la première poussée, elle n'est connue que chez 133 malades. La moitié d'entre eux ont une protéinurie inférieure à 3 g/j. Ce taux relativement modeste nous paraît imputable au jeune âge de nos malades ; en effet, plus celui-ci est bas, plus la fuite protéique est faible.

Protéinurie (g/ 24 h.)	Nombre de cas.	Pourcentage	Age moyen correspondant.
>10	15	11%	6 ans 8/12
3 à 10	53	40%	5 ans.
1 à 3 g.	53	40%	3 ans 10/12
<1	12	9%	2 ans 6/12
non précisée	36	-	-
Total	169		

TABLEAU N° 16
La protéinurie dans les syndromes néphrotiques optiquement normaux, au moment de sa découverte (169 cas)

Une correction de la protéinurie, en tenant compte du poids ou, mieux de la surface corporelle, paraît ainsi justifiée. Si l'on compare la protéinurie de nos malades à celle d'un individu de 60 kilos, 75% d'entre eux (au lieu de 10%) ont une protéinurie supérieure à 10 g/j. Dans 12% des cas, cette protéinurie atteint des taux très élevés, de l'ordre de 30 à 60 g/j. (0,5 à 1 g/kg/j).

3)- Les protides sanguins (tableau N° 17)

Protidémie (g °/°°)	Chiffres observés au début de la maladie.		Chiffres minimum observés au cours de l'évolution.	
	Nombre de cas	Pourcentage.	Nombre de cas	Pourcentage.
<40	50	32%	69	41%
40 à 50	72	46%	81	48%
50 à 55	22	14%	17	10%
55 à 60	10	7%	2	1%
$\geqslant 60$	2	1%	0	-
non précisée	13	-	0	-
Total	169	100%	169	100%

TABLEAU N° 17

La protidémie dans les syndromes néphrotiques avec reins optiquement normaux (169 cas)

Chez 80% des malades, la protidémie est inférieure à 50g/l dès le premier examen. 9 sujets sur 10 ont eu, à un moment donné de l'évolution, une protidémie inférieure à 50 g/l ; chez 4 enfants sur 10 elle s'est abaissée au-dessous de 40 g/l. Les taux les plus effondrés ont été compris entre 27 et 30 g/l.

Une électrophorèse sur papier avec dosage précis des différentes fractions protidiques a été faite chez 96 malades. L'albuminémie était inférieure à 10 g/l chez 31 malades, supérieure à 20 g/l chez 10 sujets. Les taux les plus bas sont de 5 g/l.

La proportion des alpha-2-globulines est presque toujours supérieure à 20% (85% des cas), et peut dépasser 50% (10% des cas).

4 - Les lipides sanguins (tableau N° 18)

Lipidémie (g °/°°)	Chiffres observés au début de la maladie.		Chiffres maximum observés au cours de l'évolution.	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
> 20	21	15%	40	24%
15 à 20	38	27%	49	29%
10 à 15	50	35%	63	37%
8 à 10	17	12%	7	4%
<8	16	11%	10	6%
non déterminée	27	-	0	-
Total	169		169	100%

TABLEAU N° 18

La lipémie dans les syndromes néphrotiques avec reins optiquement normaux (169 cas)

L'hyperlipémie est parfois la première anomalie biologique constatée ; elle est souvent la dernière à disparaître quand il y a rémission.

Les lipides sanguins sont presque toujours élevés au-delà de 8 g/l dès le premier examen (89%). Plus de la moitié des malades ont eu au moins une fois une lipémie supérieure à 15 g/l ; les lipémies les plus élevées ont atteint 44 g/l (2 cas). 10 malades seulement n'ont jamais eu, à notre connaissance, d'hyperlipémie franche.

L'élévation du cholestérol total est dans l'ensemble parallèle à celle des lipides totaux.

5°- L'hématurie (tableaux N° 19 et 20)

Hématurie	Chiffres observés au début de la maladie.		Chiffres maximum observés au cours de l'évolution.	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
macroscopique	1	0,5%	3	2%
>100.000/mn.	14	9%	18	11%
50 à 100.000/mn.	8	5%	9	5%
10 à 50.000/mn.	24	15,5%	26	15%
<10.000/mn.	106	70%	113	67%
non déterminée	16	-	0	-
Total	169	100%	169	100%

TABLEAU N° 19
L'hématurie dans les syndromes néphrotiques avec reins optiquement normaux (169 cas)

113 malades (67%) n'ont jamais eu d'hématurie supérieure à 10.000 hématies /mn.

56 malades (33%) ont eu une hématurie pathologique :
- chez 47 enfants elle existe dès le premier examen, elle apparaît secondairement dans les 9 derniers cas.

- Cette hématurie est presque toujours transitoire et peu importante. Le plus souvent elle disparaît définitivement en quelques jours à 4 mois. (37 cas) ; parfois elle est intermittente : le débit des éléments figurés est anormal à plusieurs reprises, mais il existe de longues périodes sans hématurie (11 cas) ; rarement elle est permanente (8 cas).

Elle est presque toujours microscopique, inférieure à 50.000 hématies /mn dans la moitié des cas. Une hématurie macroscopique est exceptionnelle (3 cas, soit 2%) (tableau N° 19).

Hématurie	Nombre de cas	Pourcentage
Transitoire	37	21,5%
Intermittente	11	6,5%
Permanente	8	5%
Absente	113	67%

TABLEAU N° 20

Evolution de l'hématurie dans les syndromes néphrotiques avec reins optiquement normaux (169 cas)

6)- Les électrolytes :

La natriurie est presque toujours effondrée : sur 124 mesures effectuées au début de la maladie ou à l'occasion d'une poussée ultérieure, 100 fois la natriurèse est inférieure à 5 mEq/jour.

La natrémie est parfois abaissée, jamais élevée. Au contraire, la kaliémie n'est jamais diminuée ; dans 10% des cas elle s'élève même à 6 mEq/l ou au-delà, avant tout traitement (tableau n° 21).

Natrémie	Nombre de cas	%	Kaliémie	Nombre de cas	%
⩽120 mEq °/°°	5	4%	⩾ 6mEq°/°°	11	12%
120 à 130mEq°/°°	25	29%	5 à 6 mEq °/°°	18	20%
>130 mEq°/°°	60	67%	4 à 5 mEq °/°°	61	68%
non déterminée	79	-	non déterminée.	79	-

TABLEAU N° 21

La natrémie et la kaliémie au début de l'évolution des syndromes néphrotiques avec reins optiquement normaux (169 cas)

La calcémie est inférieure à 80 mg/1 dans un quart des cas. La calciurie est également diminuée à moins de 0,5 mg/kg/j. dans près de la moitié des cas.

7)- La tension artérielle.

Elle a été mesurée au début chez 139 malades. Presque toujours elle est normale (85% des cas). 7 enfants (5%) dont 3 nourrissons de moins d'un an, ont une hypertension artérielle franche ; celle-ci n'a jamais eu de traduction clinique et a toujours été transitoire.

Une élévation tensionnelle modérée est possible au début de chaque poussée du syndrome néphrotique. Elle n 'a été importante que sous corticothérapie et peut alors s'accompagner de convulsions et de perte de connaissance. Elle a toujours régressé après arrêt du traitement.

Une hypertension artérielle durable a accompagné le développement d'une insuffisance rénale chez un enfant.

8)- Les fonctions rénales :

f- Une oligo-anurie (11 cas) peut être contemporaine d'une

poussée du syndrome néphrotique ; sa durée a été de 2 à 20 jours. Dans tous les cas, le syndrome néphrotique biologique est intense avec une albuminémie inférieure à 10 g/1. Le taux d'urée sanguine a pu dépasser 2 g/1 mais une épuration extra-rénale n'a jamais été nécessaire.

2°- Une insuffisance rénale sans anurie est possible. Ainsi l'urée sanguine a été supérieure à 1 g/1 chez 25 malades (15%) et comprise entre 0,5 et 1 g/1 chez 42 enfants (25%). La clearance de la créatinine est souvent diminuée, parfois effondrée au moment des poussées. La densité urinaire est habituellement élevée.

Il s'agit toujours d'une insuffisance rénale fonctionnelle réversible, et l'urée redevient normale en même temps que la diurèse se rétablit. L'élévation de l'azotémie paraît liée directement à la rétention hydro-sodée et à l'intensité du syndrome néphrotique ; un taux d'urée sanguine supérieur à 1 g/1 coïncide presque toujours avec des oedèmes importants et une albuminémie inférieure à 10 g/1.

3°- Chez un seul enfant une évolution vers une insuffisance rénale majeure a été observée (1).

4°- Une glycosurie normo-glycémique a été remarquée chez 8 enfants ne recevant pas de corticothérapie ; elle est en général modérée, de 1 à 3 g/ jour. L'un d'entre eux avait une insuffisance rénale globale ; chez tous les autres la glycosurie a été transitoire, persistant quelques semaines ou quelques mois ; elle ne s'est jamais accompagnée d'autres anomalies glomérulaires ou tubulaires.

9)- La numération globulaire et la formule sanguine :

Le taux des globules rouges est presque toujours normal au début de la maladie ; une anémie discrète (voisine de 3.800.000 hématies/ mm3) existe chez 7 malades, une polyglobulie supérieure à 6 millions/mm3 a été rencontrée chez 2 autres enfants.

Une leucocytose d'au moins 10.000 /mm3 existe dans 30% des cas, elle est supérieure à 20.000/mm3 chez 5% des malades.

---

(1) 2 autres enfants avaient au début de la maladie un rein histologiquement normal et sont morts d'insuffisance rénale chronique. Une deuxième biopsie avait montré des lésions glomérulaires. Un de ces enfants est étudié dans le chapitre des Hyalinoses focales du glomérule, l'autre dans les cas particuliers avec syndrome de De Toni-Debré-Fanconi.

Une hyperplaquettose est fréquente, parfois très importante. Elle est supérieure à 500. 000/mm3 chez 32 malades, et dépasse 1 million/mm3 dans 2 cas.

6°- EVOLUTION :

A) Evolution de la première poussée :

Trois catégories de sujets peuvent être distingués :

1) 19 malades (11%) ont eu une rémission complète spontanée moins de 3 mois après le début de leur néphropathie. Chez 9 d'entre eux cette rémission a été prolongée, mais non toujours définitive puisqu'une rechute est survenue deux fois après 5 et 12 ans de guérison apparente.

Une rechute précoce, toujours cortico-sensible, a été observée chez les 10 autres enfants.

2) 138 malades ont été traités par la prednisone avec une dose d'attaque de 2 mg/kg/24 h, soit d'emblée (97 cas), soit après échec d'une posologie inférieure (41 cas). Une rémission complète a été observée 85 fois, une rémission partielle 37 fois. (1). Chez 16 sujets ce traitement a été inefficace.

3) 12 malades ont été traités d'emblée par les antimitotiques : nous les étudierons avec les malades traités secondairement par ces mêmes médicaments.

Ainsi, pour les deux premières catégories de sujets, l'évolution de la première poussée a été la suivante (tableau N° 22).

---

(1) Protéinurie comprise entre 0, 10 et 1 g/24 h.

ÉVOLUTION SANS TRAITEMENT OU SOUS CORTICOTHÉRAPIE DES SYNDROMES NÉPHROTIQUES A LÉSIONS GLOMÉRULAIRES MINIMES

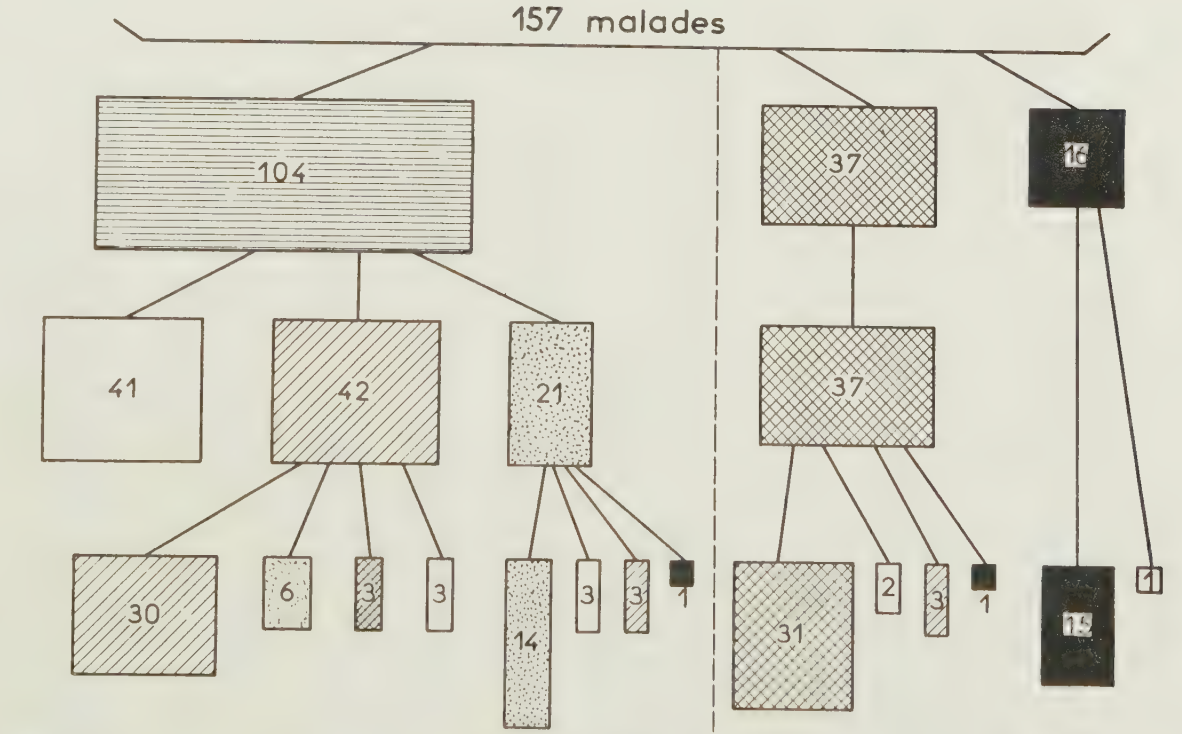


TABLEAU 22

- rémission complète : 104 cas (66%)

- rémission partielle : 37 cas (24%)

- résistance totale : 16 cas (10%)

B) Evolution ultérieure à l'exception des sujets traités par les immuno-dépresseurs :

1°- Sujets ayant eu une première rémission complète (104 cas) :

- 41 malades (40%) n'ont eu qu'une seule poussée et sont en rémission depuis plus de 2 ans (33 cas) ou depuis plus de 1 an (8 cas) après l'arrêt du traitement.

- 21 malades (20%) ont eu une rechute non immédiate, 3 à 18 mois après l'interruption du traitement.

Chez la majorité d'entre eux (14 cas) des rechutes successives, toujours cortico-sensibles, seront observées, les périodes de rémission n'excédant jamais 2 ans.

Chez les 7 autres malades l'évolution a été différente : rémission prolongée depuis 5 ans, 3 ans, et 2 ans (3 cas) après plusieurs rechutes successives ; rémission cortico-dépendante (3 cas) ; rechute cortico-résistante (1 cas).

- 42 malades ont eu une rechute précoce :

La plupart d'entre eux (30 cas) sont restés cortico-dépendants : une rechute est régulièrement survenue, soit à l'arrêt du traitement soit lorsque la corticothérapie a été diminuée au-dessous d'une dose seuil, qui varie peu chez un même malade mais diffère beaucoup d'un malade à un autre.

Six autres malades ont eu des rémissions plus longues (1 an à 18 mois) suivies de rechutes ; trois sont devenus partiellement cortico-résistants ; trois malades enfin paraissent guéris et sont en rémission complète depuis 2 ans, 3 ans, et 4 ans.

2°- Sujets ayant eu, sous corticothérapie, une rémission partielle (37 cas) :

Presque tous ont été cortico-dépendants (31 cas). 5 autres malades ont eu ultérieurement une rémission complète. Chez un seul malade, une résistance totale au traitement est apparue.

3°- Sujets cortico-résistants d'emblée (16 cas) :

Tous le sont restés, sauf un seul malade dont la rémission complète persiste depuis 7 ans.

L'analyse des résultats précédents permet les conclusions suivantes :

a) Une rémission initiale spontanée a une chance sur deux d'être durable (5% des malades), mais ne correspond pas toujours à une guérison puisque deux malades ont eu une rechute tardive après 5 et 12 ans de rémission. Rappelons qu'il ne s'agit ici que de malades ayant eu une biopsie rénale et que le pourcentage réel de "néphroses spontanément curables "est vraisemblablement beaucoup plus important.

b) Lorsqu'un syndrome néphrotique avec lésions glomérulaires minimes a une première rémission soit spontanée soit sous corticothérapie, il est exceptionnel qu'il devienne cortico-résistant. Une telle évolution n'a été rencontrée que chez un seul malade, soit dans 1% de néphroses initialement cortico-sensibles. (1)

c) Un syndrome néphrotique avec lésions glomérulaires minimes, initialement cortico-résistant, a sept chances sur huit de le rester.

d) Le mode de réponse à la corticothérapie (cortico-dépendance, cortico-sensibilité avec rechutes espacées, résistance partielle ou totale), reste identique trois fois sur quatre pendant toute l'évolution chez un même malade.

e) Les rechutes surviennent presque toujours, ou bien sous traitement, ou bien dans les 18 mois qui suivent l'arrêt de la thérapeutique. Elles sont exceptionnelles après 2 ans de rémission. Sur 44 malades dont la rémission a excédé cette durée, 4 ont eu une rechute tardive (après 4 ans, 5 ans, 10 ans et 12 ans) ; celle-ci a toujours été d'évolution favorable et ces malades sont de nouveau en rémission complète depuis plus de 2 ans.

f) La majorité des malades "guéris" (en rémission complète depuis plus de 2 ans) n'ont eu qu'une seule poussée.

---

(1) Ce malade est apparemment guéri depuis un traitement par les antimitotiques.

C) Evolution sous immuno-dépresseurs :

72 malades ont été traités par les immuno-dépresseurs, totalisant 81 cures.

Les médicaments utilisés ont été :

- Le chlorambucil (46 fois à la dose de 0,2 mg/kg/24 h) ;
- La méchloréthamine (4 fois à la dose totale de 1 mg/kg);
- L'azathioprine (8 fois à la dose de 2 mg/kg/jour) ;
- 23 malades ont reçu successivement de la méchloréthamine et du chlorambucil.

Une corticothérapie de 1 à 2 mg/kg de prednisone a été associée au début du traitement chez 50 malades.

La durée du traitement a été de 1 à 2 mois pour la méchloréthamine seule, de 2 à 24 mois pour les autres drogues.

a) Analyse des résultats :

Quatre groupes doivent être distingués (tableau N° 23)

1°- Chez 12 malades les immuno-dépresseurs ont été utilisés d'emblée : 9 sont en rémission depuis plus d'un an, les 3 autres n'ont pas été améliorés ou ont eu une rechute précoce.

2°- 5 malades étaient cortico-sensibles, mais avaient eu de multiples rechutes après des périodes de rémission de 6 mois à un an. Tous sont actuellement en rémission depuis plus d'un an.

3°- 27 malades étaient cortico-dépendants. 3 d'entre eux n'ont pas été améliorés par les immuno-dépresseurs et ont eu une rechute après une rémission de courte durée. 24 autres malades ont eu une rémission prolongée après l'arrêt de toute thérapeutique ; la grande majorité est en rémission depuis plus d'un an (21 cas) bien que chez trois d'entre eux ce résultat n'ait été obtenu que lors d'une deuxième cure. Certains ont eu une rechute après une rémission de 12, 28 et 36 mois. (3 cas).

4°- 28 malades avaient un syndrome néphrotique résistant à la corticothérapie.

- 17 fois il s'agissait d'une résistance partielle. Deux enfants n'ont pas été améliorés par les antimitotiques mais les 15 autres ont eu une rémission complète de plus d'un an ; parmi eux quatre ont vu réapparaître un syndrome néphrotique après une rémission de 1 à 3 ans.

- Onze fois il s'agissait d'une résistance totale : 5 enfants n'ont pas été améliorés par les immuno-dépresseurs, tous les autres ont eu une rémission qui a dépassé un an. Cependant une rechute est survenue chez l'un d'entre eux après 18 mois de guérison apparente.

Evolution antérieure du syndrome néphrotique.	Nombre de cas.	Rémissions ⩾1 an.		Echecs ou rémissions < 1 an	
		Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Non traité	12	9	75%	3	25%
Cortico-sensible avec rechutes espacées	5	5	100%	0	-
Cortico-sensible et "cortico-dépendant"	27	25	92%	2	8%
Cortico-résistance partielle.	17	15	88%	2	12%
Cortico-résistance totale.	11	6	55%	5	45%
Total	72	60	83%	12	13%

TABLEAU N° 23

Evolution des syndromes néphrotiques avec reins optiquement normaux, après traitement par les immuno-dépresseurs (72 cas)

b) Commentaires :

Comparaison avec les résultats obtenus précédemment par la corticothérapie. (Tableau N° 23)

Le nombre de malades traités d'emblée par les antimétabolites est trop restreint, et les délais d'observation après l'arrêt du traitement trop courts pour que cette comparaison soit possible. Il

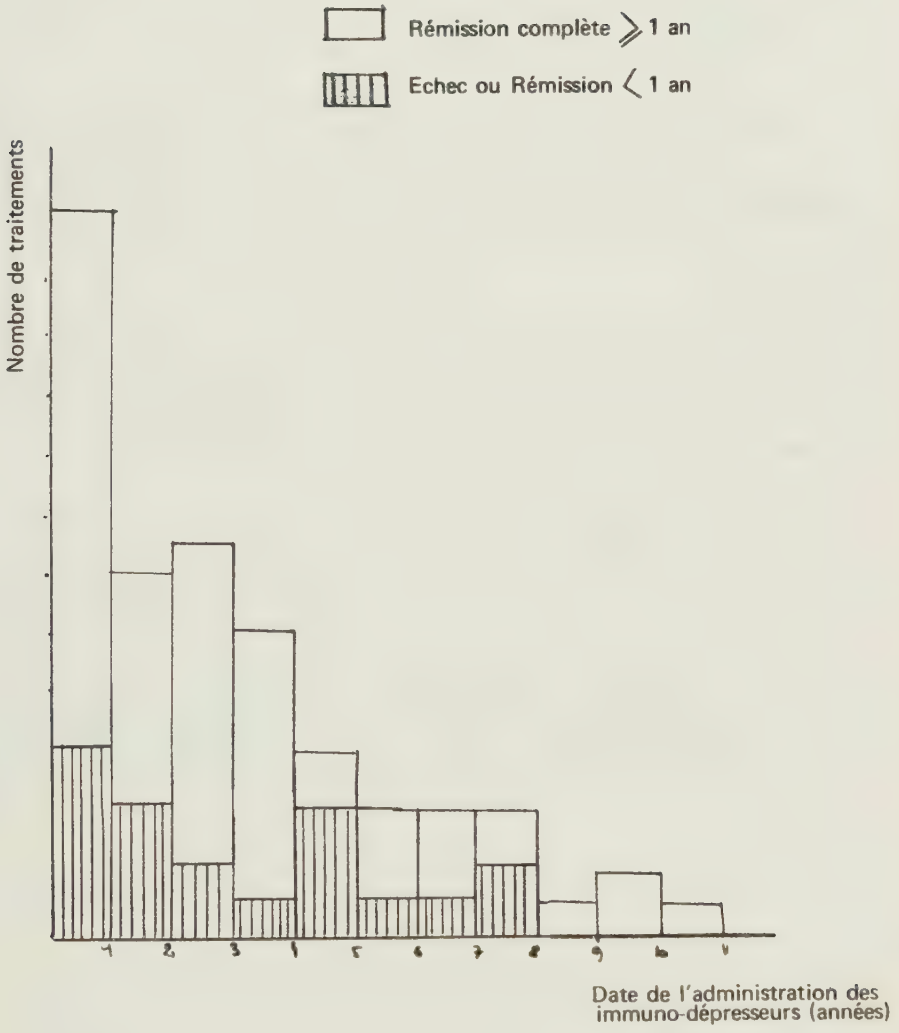


Tableau 24 - RESULTATS DU TRAITEMENT PAR LES IMMUNO-DEPRESSEURS EN FONCTION DU MOMENT DE LEUR ADMINISTRATION AU COUR DE LA MALADIE (81 cures).

en est de même pour les malades cortico-sensibles.

Par contre nous avons vu que, spontanément ou sous corticothérapie, les chances de survenue d'une rémission prolongée chez un malade initialement cortico-résistant ou cortico-dépendant sont très faibles. Ces chances sont considérablement augmentées par l'intervention des immuno-dépresseurs.

Ces thérapeutiques apportent donc un avantage immédiat certain en cas d'échec de la corticothérapie, mais si la rémission obtenue est plus fréquente et plus prolongée que sous prednisone, elle ne paraît pas non plus définitive ; le nombre de rechutes lointaines est important (5 des 18 malades suivis plus de 2 ans après l'arrêt du traitement ; 3 sur 5 malades suivis plus de 3 ans).

Rappelons que les rechutes après une rémission complète d'au moins 2 ans survenue spontanément ou après corticoïdes sont rares (10% des cas) et très tardives. La fréquence de telles rechutes est plus grande lorsque la rémission a été provoquée par les immuno-dépresseurs, ce qui doit rendre encore plus prudent dans l'affirmation d'une guérison.

Comparaison des résultats obtenus selon le médicament immuno-dépresseur utilisé :

L'administration tardive des immuno-dépresseurs, même après plusieurs années d'évolution du syndrome néphrotique, n'a pas d'influence sensible sur la réponse au traitement (Tableau N° 24).

Les résultats sont identiques qu'on utilise le chlorambucil seul ou précédé d'une cure de méchloréthamine. Ils sont moins bons avec la méchloréthamine seule ou l'azathioprine, mais le nombre trop faible de malades traités ne permet aucune conclusion (tableau N° 25).

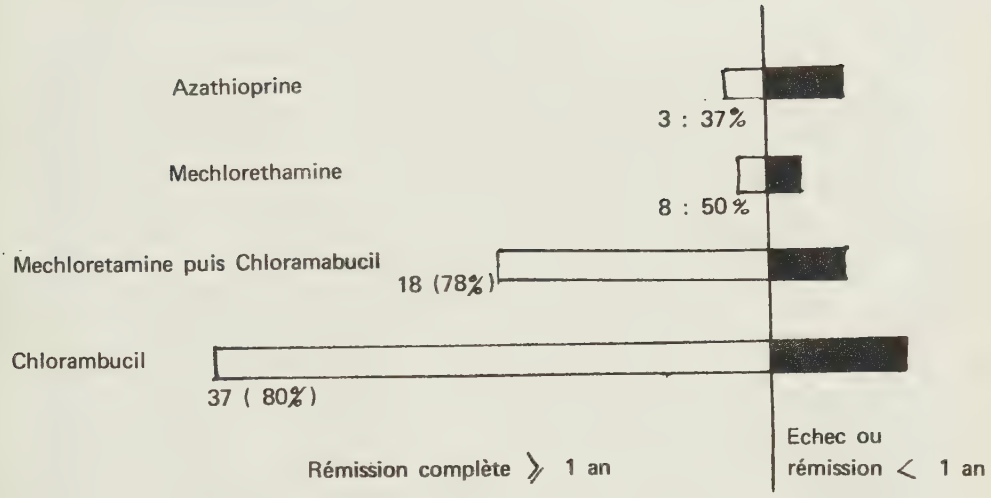


Tableau 25 - RESULTATS DU TRAITEMENT PAR LES IMMUNO-DEPRESSEURS EN FONCTION DU MOMENT DE LEUR ADMINISTRATION AU COURS DE LA MALADIE (81 cures).

La durée du traitement est un facteur important : sur 41 cures administrées pendant moins de 5 mois il y a 14 échecs (34%) ; si le traitement est poursuivi pendant plus de 5 mois on n'enregistre plus que 7 échecs (17%).

L'association d'une corticothérapie ne modifie pas le pourcentage des rémissions si le traitement immuno-dépresseur est de longue durée, mais améliore peut-être les résultats des cures courtes (tableau N° 26).

Traitement	Durée du traitement	Echecs	Rémissions ⩾1 an	Nombre de cures
Immuno-dépresseurs seuls	<5 mois	12(52%)	11(48%)	23
	>5 mois	2(12%)	15(88%)	17
Immuno dépresseurs seuls + Prednisone ⩾1 mg/kg/jour	<5 mois	2(25%)	6(75%)	8
	>5 mois	5(15%)	28(85%)	33
TOTAL		21	60	81

TABLEAU N° 26

Résultats selon le mode d'administration des immuno-dépresseurs, dans les syndromes néphrotiques avec reins optiquement normaux (81 cures)

7°- Complications des syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes :

Assez fréquentes, elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

1)- Complications infectieuses :

Malgré une antibiothérapie systématique chez tous les enfants en poussée, des infections sévères sont survenues chez 22 d'entre eux (13%). Trois fois il s'agit d'une septicémie avec localisations osseuses, douze fois d'infections cutanées étendues, sept fois de pneumopathies. Une méningite à pneumocoques et une pneumopathie morbilleuse ont été mortelles chez deux enfants.

Une pyurie a été décelée chez huit malades lors d'un examen systématique des urines.

2)- Complications digestives :

Le plus souvent il s'agit de douleurs abdominales survenant au cours de poussées dont elles sont souvent annonciatrices. Souvent intenses, elles ont conduit chez 8 malades à une exploration chirurgicale.

Une diarrhée est habituelle lors des poussées. Chez 9 enfants, elle a entraîné une déshydratation sévère et un collapus. Elle a été le symptôme dominant chez un enfant âgé de quelques mois, dont elle a entraîné la mort en 3 mois.

3)- Les thromboses :

Elles sont le plus souvent localisées aux membres inférieurs (7 cas) mais peuvent revêtir une grande gravité,non seulement par le risque d'embolie pulmonaire (1 cas) mais surtout par la possibilité d'atteinte des gros vaisseaux. Une thrombose des artères pulmonaires a entraîné la mort rapide d'un enfant ; l'autopsie a découvert une thrombose des veines rénales chez un autre, décédé d'une pneumopathie morbilleuse. Chez deux enfants, une thrombose cérébrale a provoqué une hémiplégie définitive. Enfin, la mort subite inexpliquée de deux derniers enfants a fait suspecter un accident thrombo-embolique.

4)- Collapsus :

En dehors des déshydratations par diarrhée et des thromboses vasculaires, un collapsus brutal peut survenir dans deux circonstances: le plus souvent au cours d'une crise diurétique importante provoquée par le traitement, plus rarement au début d'une poussée lors de la constitution des oedèmes (2 cas).

5)- Hypertension artérielle et insuffisance rénale :

Une hypertension artérielle et une insuffisance rénale durables se sont développées chez un malade et ont entraîné la mort en 6 ans 8/12. Chez tous les autres sujets, l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale ont été transitoires, contemporaines des poussées.

8°- PRONOSTIC :

Le recul moyen est de; 4 ans 7/12, il varie de 1 à 18 ans.

Actuellement :

- 9 malades sont morts (5%) ;
- 35 malades gardent un syndrome néphrotique ou sont toujours sous traitement (21%) ;

- 10 ont une protéinurie isolée inférieure à 1 g/jour (6%) ;
- 115 malades sont en rémission complète sans traitement (68%). 64 d'entre eux le sont depuis moins de 2 ans, 51 depuis plus de 2 ans.

Parmi les 9 décès , un seul est en rapport avec une insuffisance rénale progressive. Les autres sont dus à : une thrombose des artères pulmonaires, une diarrhée rebelle, une méningite à pneumocoques, une pneumopathie morbilleuse, une dénutrition extrême avec déshydratation chez un malade cortico-résistant irrégulièrement traité ; trois enfants sont morts dont deux subitement,dans des conditions imprécises.

Eléments de pronostic :

1°- Symptômes initiaux de la maladie :

Ni l'intensité du syndrome néphrotique au début, ni l'existence d'une hypertension artérielle ou d'une insuffisance rénale au cours d'une poussée, ne permettent de prévoir l'évolution ultérieure et en particulier la sensibilité à la corticothérapie.

L'hématurie initiale semble le symptôme le plus important. Parmi les 56 malades qui ont eu une hématurie supérieure à 10.000 hématies /mn, 27 étaient cortico-résistants de façon totale ou partielle, 24 étaient cortico-sensibles. L'incidence de l'hématurie est donc de 50% chez les malades cortico-résistants, de 25% chez les malades cortico-sensibles.

2°- L'évolution de la première poussée :

C'est un élément souvent décisif pour prévoir l'évolution ultérieure puisque, dans la majorité des cas, un syndrome néphrotique cortico-sensible reste cortico-sensible, un syndrome néphrotique cortico-résistant reste cortico-résistant.

3°- Les rechutes :

Elles sont exceptionnelles après 2 ans de rémission complète sans traitement et leur évolution est presque toujours favorable. Ainsi : une rémission de plus de 2 ans équivaut presque à une guérison. Une réserve s'impose cependant : quand cette rémission a été obtenue après immuno-suppresseurs la possibilité de rechutes lointaines est peut-être plus grande.

4°- Les syndromes néphrotiques ayant débuté dans la première année de la vie :

Le pronostic est plus sévère : 5 syndromes néphrotiques infantiles sur 8 étaient cortico- résistants et 3 sont décédés d'insuffisance rénale ou de complications.

B) LES SYNDROMES NEPHROTIQUES AVEC GLOMERULES OPTIQUEMENT NORMAUX ET LESIONS TUBULO - INTERSTITIELLES IMPORTANTES :

Cet aspect a été rencontré en biopsie rénale chez 9 malades, 4 filles et 5 garçons.

L'âge de début s'échelonne de 18 mois à 12 ans, avec une moyenne de 5 ans 2/12.

Chez 7 de ces enfants un syndrome néphrotique est apparu sans facteur déclenchant ; chez un sujet il a été précédé d'une bronchite, chez un autre d'une vaccination.

1°- Analyse séméiologique :

Le syndrome néphrotique n'a aucune particularité. Il est toujours très intense et s'associe à des oedèmes généralisés, parfois à une anasarque (4 cas). La protidémie est inférieure à 45 g/l ,l'albuminémie au-dessous de 10 g/l chez 6 enfants, les lipides totaux sont supérieurs à 20 g/l dans la moitié des cas.

7 malades (78%) ont eu à un moment donné une hématurie microscopique. Chez 3 enfants cette hématurie existe dès le début de la maladie, supérieure à 100.000 hématies/mn ; chez les 4 derniers elle apparaît en cours d'évolution, et reste transitoire et modérée.

Une élévation transitoire de la pression artérielle a été observée chez 2 enfants. Une azotémie supérieure à 0,50 g/l au cours d'une poussée a été constatée chez tous les malades ; dans deux cas elle a dépassé 2 g/l et s'est associée à un collapsus et une anurie. Cette hyperazotémie a toujours été réversible.

Trois malades ont eu une glycosurie normo-glycémique transitoire, une hyperaminoacidurie a été trouvée chez un enfant. Il n'a pas été observé de troubles de l'acidification des urines ni d'hyperphosphaturie.

8 enfants sur 9 ont eu une anémie comprise entre 2.500.000 et 3.500.000 hématies /mm3 ; chez l'un d'eux elle succédait à une hémorragie digestive massive.

2°- Evolution sous corticothérapie :

La corticothérapie a été abandonnée rapidement dans un cas devant la survenue d'une hémorragie digestive. Tous les autres enfants ont reçu de la prednisone à fortes doses (2 mg/kg/jour) de façon prolongée. 5 malades n'ont pas été améliorés par le traitement; les 3 autres ont été cortico-sensibles mais cortico-dépendants, des rémissions complètes alternant avec des rechutes à chaque diminution des doses thérapeutiques.

3°- Evolution sous immuno-dépresseurs :

6 malades ont reçu une chimiothérapie : chlorambucil (4 cas) ou méchloréthamine (2 cas). Aucun n'a gardé un syndrome néphrotique. 5 sont en rémission complète depuis un à deux ans, le dernier est en rémission partielle après une deuxième cure de chlorambucil.

4°- Complications :

Elles sont particulièrement fréquentes dans ce groupe.

Les complications infectieuses comportent une septicémie à Pfeiffer, deux infections cutanées extensives, trois infections urinaires.

Trois enfants étaient dans un état de dénutrition grave quand ils ont été vus pour la première fois.

La complication majeure a été dans 4 cas un collapsus sévère. Sa cause paraît variable :

- chez un enfant il s'agit d'une hémorragie digestive apparue sous corticothérapie et accompagnant une septicémie à Pfeiffer.

- Chez un deuxième un état de choc prolongé pendant plusieurs jours et une anurie sont survenus au début d'une poussée de syndrome néphrotique sans que la corticothérapie ait été interrompue ; un nouveau collapsus de plus brève durée est réapparu quelques mois plus tard.

- Chez un troisième malade, une chute tensionnelle accompagnait une insuffisance cardiaque aiguë symptomatique d'une embolie pulmonaire. Plus tardivement, un collapsus brutal, réversible, a coïncidé avec le début d'une poussée.

- Chez le dernier malade, 15 jours après la biopsie rénale, un collapsus mortel survient ; l'autopsie révèle une thrombose du ventricule droit et des artères pulmonaires.

5°- Pronostic :

Le recul moyen est de 4 ans 8/12.

Actuellement :

- Un enfant est mort d'une thrombose des artères pulmonaires, deux autres gardent un syndrome néphrotique après deux et cinq ans d'évolution sous corticothérapie ; un quatrième est en rémission partielle après avoir gardé un syndrome néphrotique pendant 5 ans ; les 5 derniers malades sont en rémission complète depuis 1 à 2 ans : tous ont reçu un traitement par les immuno-dépresseurs.

° ° °

II - LES SYNDROMES NEPHROTIQUES AVEC HYALINOSE SEGMENTAIRE ET FOCALE DES GLOMERULES :

Dans cette variété l'examen anatomique des reins montre la coexistence de glomérules normaux et de glomérules partiellement hyalinisés.

1°- Age de début : (tableau N° 27)

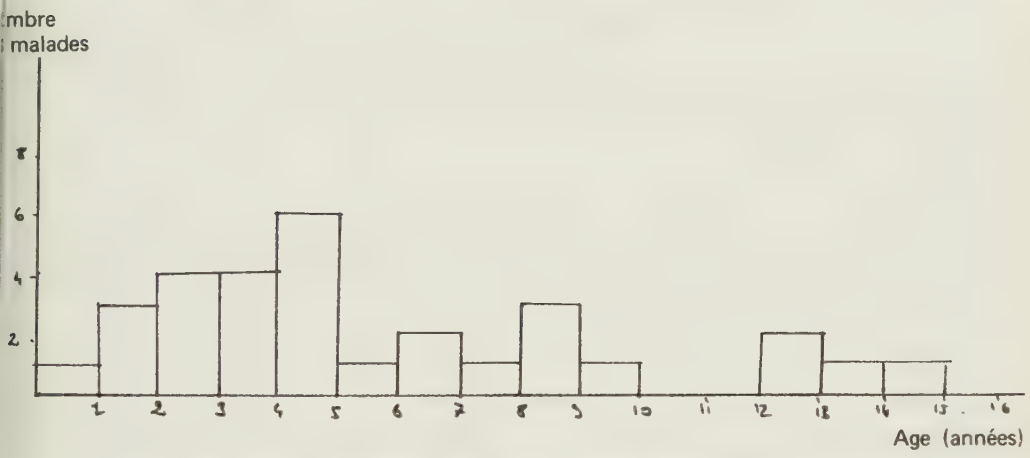


Tableau 27 - AGE DE DEBUT DES SYNDROMES NEPHROTIQUES AVEC HYALINOSE SEGMENTAIRE ET FOCALE (30 cas).

Il peut varier entre les premiers jours de la vie et l'âge de 14 ans. Dans 60% des cas (18 cas) l'affection débute avant 5 ans. L'âge de début moyen est de 5 ans 8/12.

2°- Le sexe :

La maladie est deux fois plus fréquente chez le garçon (20 cas) que chez la fille (10 cas).

3°- Antécédents :

Des antécédents allergiques ont été signalés chez deux enfants. Un cas est familial et congénital.

4°- Circonstances étiologiques :

Dans plus de la moitié des cas (19 malades) le syndrome néphrotique apparaît sans cause déclenchante évidente. Chez les autres enfants, la poussée oedémateuse initiale a été précédée d'une injection vaccinale (2 cas) ou d'une maladie infectieuse (9 cas).

5°- Circonstances de découverte :

Le premier symptôme de la maladie a été l'apparition d'oedèmes chez 25 malades, la découverte d'une protéinurie lors d'un examen systématique chez les 5 derniers. Cette protéinurie n'est jamais restée longtemps isolée, un syndrome néphrotique clinique ou biologique a été mis en évidence moins de 3 mois après sa découverte.

6°- Analyse séméiologique :

Elle est détaillée dans la thèse de Madame Gubler (49) et nous n'en préciserons que les points les plus importants.

1- Les oedèmes :

Ils peuvent manquer au début mais ils sont le plus souvent importants. Ultérieurement les enfants ont eu une poussée oedémateuse franche, en général avec ascite (16 cas) ou même anasarque (8 cas). (tableau n° 28).

Importance maxima des oedèmes	Nombre de cas	%	Caractères évolutifs des oedèmes	Nombre de cas	%
++	6	20%	transitoires	2	7%
+++	16	53%	intermittents	19	63%
++++	8	27%	permanents	9	30%
Total	30	100%	total	30	100%

TABLEAU N° 28

Importance et évolution des oedèmes dans les syndromes néphrotiques avec hyalinose focale des glomérules
(30 cas)

Rarement ils disparaissent définitivement après une poussée unique ; le plus souvent ils sont intermittents et évoluent par

poussées successives. Ils peuvent être permanents, nécessitant un traitement continu par les diurétiques.

2- La protéinurie :

Elle est toujours supérieure à 1 g/jour dès le début de la maladie et a dépassé 3 g/jour ou 0,3 mg/kg/jour à un moment donné chez tous les enfants.

Dans la majorité des cas, elle est permanente, mais elle peut disparaître transitoirement (tableau N° 29).

	Nombre de cas	Pourcentage
Transitoire	2	7%
Intermittente	6	20%
Permanente	22	73%

TABLEAU N° 29

Evolution de la protéinurie dans les syndromes néphrotiques avec hyalinose focale des glomérules
(30 cas)

3- Les protides sanguins :

Ils sont dès le début inférieurs à 50 g/l dans 80% des cas. Chez deux enfants, un dosage effectué moins d'une semaine après le début apparent a montré un taux normal de protides sanguins mais une albuminémie basse à 25 et 17 g/l.

Ultérieurement, un taux de protides inférieur à 40 g/l a été trouvé chez la majorité des malades (taux minimum observé : 25 à 30 g/l). (Tableau N° 30).

Protidémies minima observées (g°/°°)			Caractère évolutif de l'hypo-protidémie		
	Nombre de cas	%		Nombre de cas	%
<40 g/°/°°	19	63%	transitoire	5	17%
40 à 50 g°/°°	9	30%	intermittente	10	33%
50 à 55°/°°	2	7%	permanente	15	50%

TABLEAU N° 30

Le taux de protides sanguins au cours des syndromes néphrotiques avec hyalinose focale des glomérules (30 cas)

Tous les malades étudiés par électrophorèse sur papier (22 cas) ont un taux d'albumine inférieur à 20 g/l ; la moitié a un taux inférieur à 10 g/l (taux minimum observé : 4 à 5 g/l).

4°- Lipides sanguins (Tableau N° 31)

Hyperlipémies maxima observées	Nombre de cas	%	Caractères évolutifs de l'hyperlipémie	Nombre de cas	%
>20 g°/°°	17	57%	transitoire	5	17%
15 à 20 g°/°°	6	20%	intermittente	8	26%
10 à 15 g°/°°	7	23	permanente	17	57%

TABLEAU N° 31

Le taux de lipides sanguins au cours des syndromes néphrotiques avec hyalinose focale des glomérules (30 cas)

Leur taux n'est connu à la phase initiale que chez 24 malades. Ils sont pathologiques chez tous, sauf un, et dépassent 15 g/l dans la moitié des cas.

Tous les malades ont eu à une ou plusieurs reprises une hyperlipémie franche ; celle-ci a excédé deux fois 40 g/l.

L'évolution de la lipémie est parallèle à celle de la protidémie, mais elle revient plus lentement à des chiffres physiologiques, et a été constamment anormale chez 17 malades.

5- L'hématurie (tableaux N° 32 et 33)

Hématurie au début de la maladie (hématies/mn)	Nombre de cas	%	Hématurie maxima observée pendant l'évolution	
			Nombre de cas	%
Macroscopique	1	4%	2	7%
> 100.000	2	8%	11	36%
50.000 à 100.000	5	20%	3	10%
10.000 à 50.000	5	20%	5	17%
<10.000	12	48%	9	30%
Non déterminée	5	/	0	/

TABLEAU N° 32

Importance de l'hématurie dans les syndromes néphrotiques avec hyalinose focale des glomérules (30 cas)

Au début de l'évolution elle est supérieure à 10.000 hématies/mn chez 13 enfants sur 25.

Ultérieurement, 8 autres malades ont développé une hématurie dépassant ce chiffre.

Transitoire dans 6 cas, elle est restée permanente dans les 15 autres cas (tableau N° 33).

Absente	9	30%
Permanente	15	50%
Transitoire	6	20%

TABLEAU N° 33

Evolution de l'hématurie dans les syndromes néphrotiques avec hyalinose focale des glomérules (30cas)

6- La tension artérielle :

Elle s'est élevée transitoirement au début chez un seul enfant.

Une hypertension est apparue lors des poussées ultérieures, peut-être majorée par la corticothérapie. Des chiffres très alarmants ont été atteints, mais le plus souvent la pression artérielle redevient normale lors de la reprise de la diurèse.

Une hypertension artérielle durable a accompagné ou précédé l'installation d'une insuffisance rénale chronique chez 5 enfants.

7- Les fonctions rénales :

Une élévation passagère et modérée de l'azotémie (inférieure à 1 g/1) est possible lors de chaque poussée du syndrome néphrotique. Une insuffisance rénale globale est survenue chez 9 enfants (un tiers des cas), 1 à 13 ans après le début de la maladie.

Des signes de dysfonctionnement tubulaire ont pu être observés :

a) une glycosurie normo-glycémique, toujours recherchée à plusieurs reprises, mais jamais présente au début est apparue indépendamment de toute corticothérapie chez 4 enfants · chez 2 enfants elle est découverte en même temps qu'une insuffisance glomérulaire débutante ; chez les deux autres elle précède d'un an l'insuffisance rénale.

b) une hyperaminoacidurie a été rencontrée deux fois sur sept, associée à une glycosurie ou à une insuffisance rénale globale.

7°- Evolution :

1 -Evolution de la première poussée :

Tous les malades ont reçu des corticoïdes, en général de la prednisone à la dose de 1 ou 2 mg/kg.

- 5 ont eu une rémission complète, suivie d'une rechute rapide sous traitement ou après son interruption (17%) ;

- 5 autres ont eu une rémission incomplète (17%) ;

- 20 fois le syndrome néphrotique ne s'est pas modifié (66%)

2 - Evolution ultérieure sous corticothérapie :

27 enfants ont reçu un traitement égal ou supérieur à 2 mg/kg de prednisone, 3 ont reçu des doses inférieures (1 mg/kg).

Tous ceux qui ont eu une rémission initiale complète ont eu des rechutes cortico-sensibles répétées jusqu'à ce qu'une nouvelle poussée fasse prescrire des antimitotiques (2 cas) ou sont devenus partiellement (2 cas) ou totalement (1 cas) résistants à la corticothérapie.

Parmi les malades qui ont eu une rémission partielle initiale, trois ont conservé ce caractère avec des rechutes à l'arrêt du traitement ; l'un d'eux est devenu totalement résistant, un autre a été rapidement traité par le chlorambucil et est en rémission complète.

Tous ceux qui étaient résistants à la corticothérapie lors de la première poussée le sont restés pendant toute la durée d'administration des corticoïdes, qui a été de 18 mois en moyenne.

3 - L'évolution sous immuno-dépresseurs :

20 malades ont été traités par les immuno-dépresseurs

totalisant 26 cures.

Les médicaments utilisés ont été : la méchloréthamine, à la dose totale de 1 mg/kg, seule (5 fois),ou associée au chlorambucil (6 fois) ; le chlorambucil seul à la dose de 0,2 mg/kg/jour (13 fois) ; et l'azathioprine (2 fois).

Après une ou plusieurs cures, 5 malades sont en rémission complète depuis un à 4 ans, 7 conservent une protéinurie isolée, et 8 un syndrome néphrotique non modifié (Tableau N° 34).

	Nombre de cas	Pourcentage
Rémission complète	5	25%
Rémission partielle	7	35%
Echecs	8	40%

TABLEAU N° 34

Effets des immuno-dépresseurs chez 20 malades atteints de syndrome néphrotique avec hyalinose focale des glomérules.

Les résultats obtenus dépendent surtout de la durée du traitement et de la réponse antérieure à la corticothérapie. Si le traitement est poursuivi moins de 5 mois il y a 71% d'échecs et 29% de rémissions partielles (sur 14 cures) ; si le traitement est prolongé entre 5 mois et 2 ans, on n'enregistre plus que 25% d'échecs, 42 % de rémissions partielles, et 33% de rémissions complètes (sur 12 cures).

10 malades sur 20 étaient cortico-résistants : 9 gardent un syndrome néphrotique, le dernier une protéinurie isolée. 5 malades étaient partiellement sensibles à la prednisone : 3 conservent une protéinurie isolée après arrêt du traitement, 2 sont en rémission complète. Les 5 malades initialement cortico-sensibles sont tous en rémission complète (2cas) ou partielle (3 cas).

4 - Complications :

Elles sont nombreuses, et peuvent menacer la vie.

Des infections cutanées extensives et récidivantes sont

survenues chez trois enfants.

Des douleurs abdominales, apparues au cours d'une poussée, ont été assez intenses pour justifier une exploration chirurgicale chez 4 enfants. Une diarrhée incoercible avec déshydratation sévère a entraîné la mort dans un autre cas.

Trois fois des thromboses vasculaires sont survenues. Elles sont restées localisées aux membres inférieurs chez deux malades ; chez le troisième, malgré l'héparinothérapie, elles se sont étendues à la veine cave inférieure entraînant la mort en quelques jours.

Certains accidents sont imputables au traitement. Une corticothérapie prolongée a été responsable d'une ostéoporose importante avec amyotrophie et impotence fonctionnelle chez 4 enfants dont le syndrome néphrotique était cortico-résistant. Un décès brutal peut être attribué à une insuffisance surrénale aigüe : après un traitement continu de 3 mg/kg, l'interruption brusque de la prednisone a coïncidé avec un collapsus. Une hyperkaliémie et une hypernatrémie ont entraîné la mort en quelques heures.

5 - Evolution globale (Tableaux 35 et 36) :

Le délai moyen d'observation est de 5 ans 11 mois. Actuellement :

- 10 malades sont morts,
- 2 ont une insuffisance rénale,
- 3 conservent un syndrome néphrotique,
- 7 ont une protéinurie résiduelle isolée,
- 8 sont en rémission complète.

Parmi les décès, trois sont dus à des complications (thrombose de la veine cave inférieure, insuffisance surrénale aiguë, diarrhée et déshydratation) ; les sept autres sont en rapport avec une insuffisance rénale progressive au terme de 3 à 16 ans d'évolution (moyenne : 6 ans 10/12).

Il faut remarquer que les sujets dont le syndrome néphrotique persiste sont suivis depuis un laps de temps plus court (2 ans 4/12 , 2 ans 3/12, et 4 ans 4/12) que ceux dont la protéinurie est isolée (10 ans 4/12 en moyenne) (Tableau N° 36).

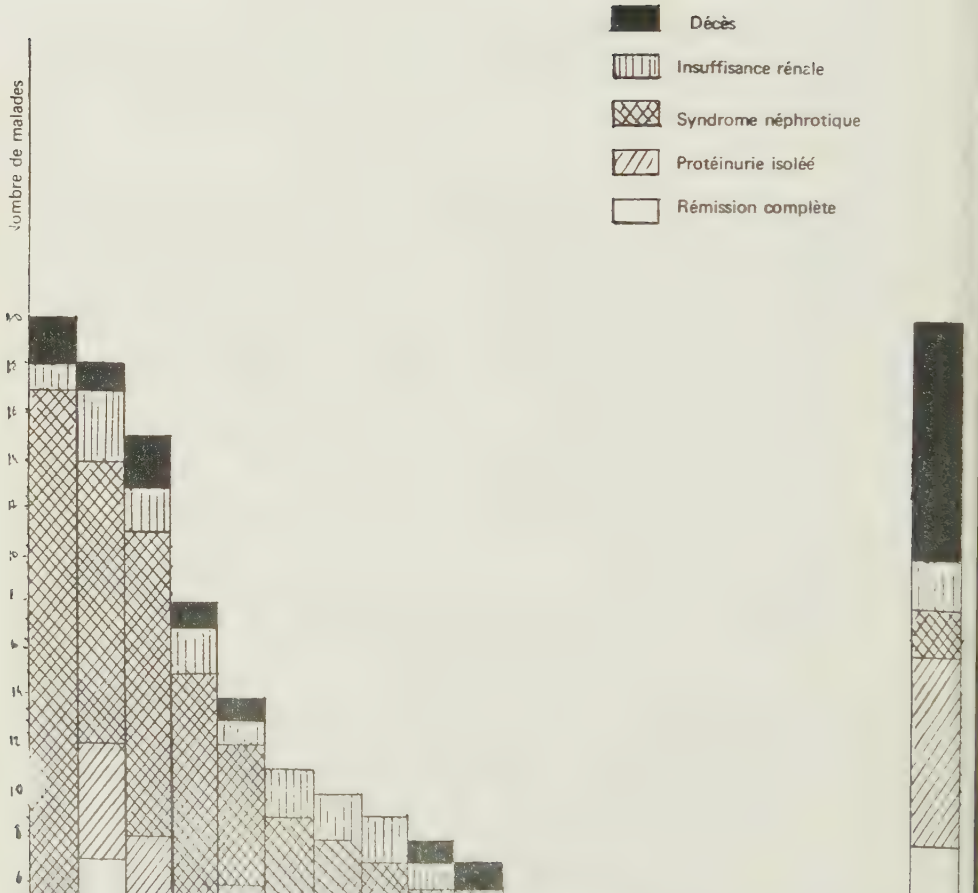


Tableau 35 - EVOLUTION DES SYNDROMES NEPHROTIQUES AVEC HYALINOSE SEGMENTAIRE ET FOCALE,

	Décès	Insuffisance rénale	Syndrome néphrotique.	Protéinurie isolée	Rémission complète.
Nombre de malades	10	2	3	7	8
Pourcentage	33%	7%	10%	23%	27%
Délai moyen d'observation	5 ans	5 ans 8/12	3 ans	10 ans 4/12	4 ans 2/12

TABLEAU N° 36

Evolution des syndromes néphrotiques avec hyalinose focale des glomérules (30 cas)

6 - Eléments de pronostic :

L'âge de début paraît sans incidence sur le pronostic ainsi que l'existence ou non d'antécédents infectieux, la première manifestation clinique, ou l'intensité du syndrome néphrotique lors du premier examen.

Les évolutions défavorables sont peut-être plus fréquentes chez les filles (7 sur 10) que chez les garçons (5 sur 20) et les rémissions complètes plus rares (1 sur 10 chez les filles, 7 sur 20 chez les garçons).

L'absence d'hématurie au début est un élément relativement favorable puisque sur 12 malades 3 seulement sont morts et 4 sont en rémission complète, alors que 9 décès ou insuffisances rénales et une seule rémission complète ont été notées chez les 13 malades ayant une hématurie initiale. Parmi les 9 malades qui n'ont jamais eu d'hématurie 5 ont une rémission complète et un seul est mort. Une hématurie transitoire, à quelque moment qu'elle apparaisse, n'est pas nécessairement un pronostic fâcheux à l'inverse des hématuries permanentes et durables (15 cas, dont 12 évolutions défavorables et une seule rémission complète). (Tableau N° 37).

Hématurie	Nombre total de cas	Décès ou insuffisance rénale		Rémission complète	
		Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Absente	9	1	11%	5	55%
Transitoire	6	-	0	1	17%
Permanente	15	11	73 %	1	6%

TABLEAU N° 37

Evolution à distance en fonction de l'hématurie dans les syndromes néphrotiques avec hyalinose focale (30 cas)

Enfin la sensibilité initiale aux corticoïdes influence également l'évolution ultérieure. 10 malades ont été cortico-sensibles au début : aucun n'est mort, 4 sont en rémission complète, 5 ont une protéinurie isolée. 20 enfants ont été cortico-résistants : 12 d'entre eux sont morts ou ont une insuffisance rénale, 4 sont en rémission complète, un seul a une protéinurie résiduelle.

Ainsi l'existence d'une hématurie, surtout si elle est durable, et d'un syndrome néphrotique cortico-résistant doit elle faire réserver le pronostic lointain encore que cette signification fâcheuse ne soit pas absolue.

° ° °

III - LES SYNDROMES NEPHROTIQUES AVEC FIBROSE GLOMERULAIRE GLOBALE ET FOCALE :

Ce type de lésion anatomique a été rencontré chez 14 malades atteints de syndrome néphrotique.

1°- L'âge de début :

Il varie de quelques mois à 15 ans (moyenne : 5 ans 8/12). Il a lieu avant 5 ans chez 8 enfants (Tableau N° 38).

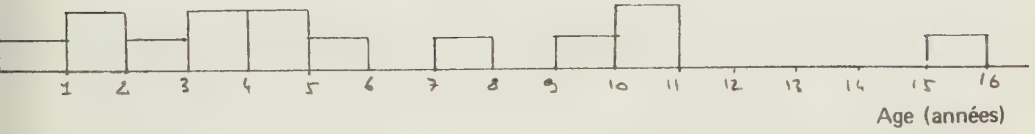


Tableau 38 - AGE AU DEBUT DE LA MALADIE DANS LES SYNDROMES NEPHROTIQUES AVEC FIBROSE GLOMERULAIRE FOCALE ET TOTALE (14 cas).

2°- Sexe :

Ces malades comprennent 12 garçons (85%) et 2 filles (15%).

3°- Antécédents :

L'un des enfants, dont le syndrome néphrotique est apparu à l'âge de 10 mois, a une cardiopathie congénitale. Un autre, atteint de rubéole congénitale, a une cataracte, une surdité, une arriération mentale. Chez un troisième le syndrome néphrotique est familial, un frère ayant eu un syndrome néphrotique avec lésions glomérulaires minimes associé à un diabète sucré.

4°- Circonstances étiologiques possibles :

Le plus souvent le syndrome néphrotique paraît primitif (85% des cas). Chez un malade, il apparaît après une vaccination contre la fièvre jaune, chez 4 autres au décours d'une maladie infectieuse.

5°- Circonstances de découverte :

Le début est marqué par l'apparition d'oedèmes chez 12 malades, ou la découverte d'une protéinurie lors d'un examen systématique chez les deux derniers ; dans ce cas l'oedème apparaît très rapidement en moins d'une semaine.

6°- Analyse séméiologique :

Le détail des constatations peut être trouvé ailleurs (49).

1- Le syndrome néphrotique :

Il est toujours franc dès le début de la maladie et a toujours été intense à un moment donné de l'évolution.

L'oedème est constant lors du premier examen. Ultérieurement, 10 malades soit 72% auront des oedèmes très importants avec ascite ou anasarque.

La protéinurie est toujours supérieure à 1 g/jour, supérieure à 3 g/jour si le débit de la perte protéique est corrigé en fonction du poids.

L'hypoprotidémie est constante dès la première poussée ; elle a été inférieure à 40 g/l au moins une fois chez 11 des enfants. Les taux d'albumine correspondants sont inférieurs à 10 g/l, pouvant atteindre 5g/l (3 cas). Les alpha-2-globulines représentent plus de 40% des protides totaux dans la majorité des cas.

Les lipides ont toujours été anormalement élevés ; ils ont dépassé 20 g/l, soit au début, soit à l'occasion d'une poussée ultérieure chez un malade sur deux, et ont atteint 40 et 44 g/l chez deux malades.

Le sodium urinaire est toujours effondré, à moins de 1 mEq/jour au début d'une poussée (Tableau N° 39).

	Oedèmes		Protidémie		Lipidémie		Hématurie (hématies/mn	
	+ et ++	+++ et ++++	<40 g°/°°	>40 à 50g/°°	>20 g°/°°	<10 à 20 g°/°°	<10.000	>10.000
Nombre de malades	4	10	11	3	7	7	6	8
Pourcentage	28%	72%	78%	22%	50%	50%	43%	57%

TABLEAU N° 39

Perturbations maxima observées au cours de l'évolution des syndromes néphrotiques avec coexistence de glomérules normaux et fibreux (14 cas)

2- L'hématurie :

Lors de la première poussée, elle était supérieure à 50.000 hématies/mn chez 2 malades sur 9. Plus tard, une hématurie anormale sera notée chez 8 malades (57%). Elle dépasse 100.000 hématies/mn chez trois d'entre eux ; elle a été macroscopique chez un enfant.

Cette hématurie peut être transitoire, mais a été retrouvée à plusieurs reprises, et pendant plusieurs années, chez 6 malades.

3- La tension artérielle :

Elle est toujours normale au début, mais une hypertension artérielle transitoire peut accompagner une poussée de la maladie ou être majorée par la corticothérapie. Lorsqu'elle est durable, elle accompagne le plus souvent une insuffisance rénale chronique.

4- Les fonctions rénales :

Une seule anurie initiale de 36 heures a été remarquée ; chez

tous les autres sujets, le taux d'urée sanguine était normal au moment du premier examen ; modérément élevé lors des poussées oedémateuses, mais retournant vite à des valeurs physiologiques lorsque la diurèse reprend.

Une insuffisance rénale chronique est survenue après plusieurs années d'évolution chez 5 malades ; elle s'est accompagnée d'une glycosurie normo-glycémique chez deux enfants.

5- Complications :

Elles sont nombreuses surtout chez les enfants dont le syndrome néphrotique persiste pendant des années.

Des infections sévères, parfois répétées, sont survenues chez 6 enfants : une septicémie à streptocoque, deux fièvres typhoïdes, une broncho-pneumonie, une péritonite purulente, une infection urinaire, et cinq infections cutanées étendues avec lymphangite.

Deux malades ont eu des phlébites des membres inférieurs.

Un collapsus a marqué le début d'une poussée chez un enfant.

Des crises de tétanie répétées ont pu être observées chez deux sujets.

Certaines complications paraissent imputables à la corticothérapie : arrêt de croissance avec amyotrophie et ostéoporose chez deux enfants ; troubles psychiques chez un autre ; collapsus brutal avec hyperkaliémie évoquant une insuffisance surrénale aiguë à l'arrêt d'un traitement poursuivi pendant plusieurs mois ; accès hypertensifs avec crises convulsives et oedème aigu du poumon.

7°- Evolution :

1- Evolution de la première poussée :

A l'exception d'un seul, dont le syndrome néphrotique a persisté, tous les enfants ont reçu des corticoïdes, prednisone ou A. C. T. H. Chez 4 malades le traitement a entraîné une rémission complète. Chez deux autres le syndrome néphrotique a disparu mais une protéinurie non négligeable persiste ; chez les 7 autres enfants le syndrome néphrotique n'a pas été modifié.

2- Evolution ultérieure sous corticothérapie :

Tous les malades initialement cortico-sensibles le sont restés pendant plus de 10 ans. Chez l'un d'entre eux des rémissions sans traitement de 3 mois à 2 ans ont été suivies de rechutes ; les trois autres sont cortico-dépendants et les doses nécessaires pour

maintenir une rémission augmentent progressivement.

Parmi ceux qui ont une rémission partielle, l'un deviendra rapidement cortico-résistant, l'autre conserve une rémission partielle sous traitement, avec des rechutes régulières à l'arrêt de la corticothérapie.

Enfin, cinq enfants cortico-résistants d'emblée sur huit gardent un syndrome néphrotique permanent ; les trois autres ont conservé un syndrome néphrotique pendant un à trois ans, puis une rémission complète d'un an est survenue. Une rechute cortico-résistante lui a chaque fois succédé. Le traitement a été interrompu après 3, 7 et 11 ans d'évolution ; depuis lors, deux enfants ont une protéinurie isolée sans syndrome néphrotique, le troisième a développé une insuffisance rénale.

3- Evolution sous immuno-dépresseurs :

Ce type de médicament a été administré en 11 cures chez 8 malades : chlorambucil, à la dose de 0,2 mg/kg/jour (5 fois), méchloréthamine intraveineuse (dose totale de 1 mg/kg) puis chlorambucil (4 fois). La méchloréthamine seule a été prescrite une fois, l'azathioprine seule une fois ; ces deux cures se sont soldées par un échec. Chez 5 malades une rémission complète a été obtenue. Elle persiste depuis un à deux ans. Les trois autres n'ont pas été améliorés par le traitement.

La durée antérieure de la maladie paraît sans influence sur la réponse au traitement. Par contre, les résultats sont nettement plus favorables chez les malades antérieurement cortico-sensibles, (tableau N°40)

Réponse antérieure à la corticothérapie.	Nombre de malades traités	Rémission complète	Echecs	Durée antérieure de la maladie (moyenne)
Corticosensibilité.	4	4	0	10 ans
Cortico-résistance partielle	1	1	0	7 ans
Cortico-résistance totale	3	0	3	7 ans

TABLEAU N° 40

Effets des immuno-dépresseurs dans les syndromes néphrotiques avec fibrose totale et focale des glomérules (8 cas).

4- Evolution globale :

Tous les malades ont été suivis pendant plus de 5 ans et le délai moyen d'observation est de 10 ans 2/12.

Actuellement (tableaux N° 41 et 42).

- 4 malades sont morts (ou soumis à des dialyses périodiques),
- 1 a développé une insuffisance rénale chronique,
- 1 autre a une hypertension artérielle permanente,
- 1 conserve un syndrome néphrotique,
- 2 ont une protéinurie isolée,
- 5 sont en. rémission complète.

	Décès	Insuffisance rénale	Syndrome néphrotique	Protéinurie	Rémission complète
Nombre de malades	4	2	1	2	5
Pourcentage	29%	14%	7%	14%	36 %
Délai moyen d'observation	9 ans 4/12	8 ans 7/12	9 ans	10 ans 5/12	11 ans 7/12

TABLEAU N° 41

Evolution globale des syndromes néphrotiques avec fibrose totale et focale des glomérules (14 cas).

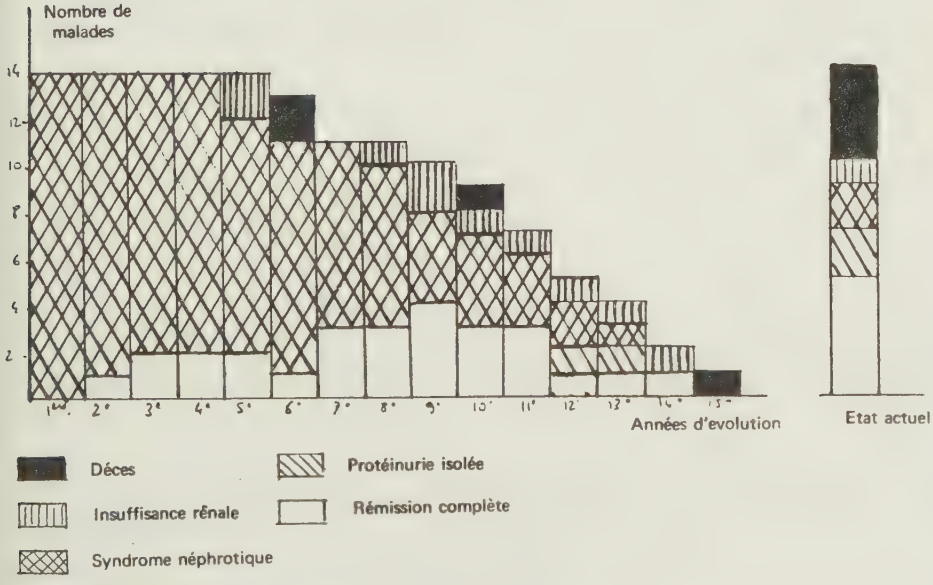


Tableau 42 -
EVOLUTION PAR ANNEES DES SYNDROMES NEPHROTIQUES AVEC FIBROSE TOTALE ET FOCALE DES GLOMERULES (14 cas)

ELEMENTS DU PRONOSTIC :

L'évolution ne paraît pas influencée, ni par le sexe, ni par l'âge du début de la maladie, ni par l'intensité initiale du syndrome néphrotique.

L'existence d'une hématurie, surtout si elle est durable, a par contre une certaine valeur pronostique. Parmi les 6 malades qui ont eu une hématurie microscopique persistante, 4 sont morts, 2 ont une protéinurie isolée. L'évolution, chez les 8 derniers, a été la suivante : 2 sont en insuffisance rénale ou ont une hypertension artérielle, 5 sont en rémission complète, un conserve un syndrome néphrotique.

La sensibilité initiale aux corticoïdes est l'élément le plus important pour prévoir l'évolution ultérieure, puisque les 4 malades qui étaient cortico-sensibles sont actuellement en rémission. Des deux malades qui ont eu une résistance partielle d'emblée, l'un est en rémission complète après un traitement par les immuno-dépresseurs, l'autre est devenu rapidement résistant et est mort avec une insuffisance rénale.

Parmi ceux qui étaient cortico-résistants, il y a 5 évolutions défavorables (insuffisance rénale ou hypertension artérielle), un syndrome néphrotique persistant, deux protéinuries isolées : ces deux derniers malades ont eu une rémission complète mais temporaire d'un an.

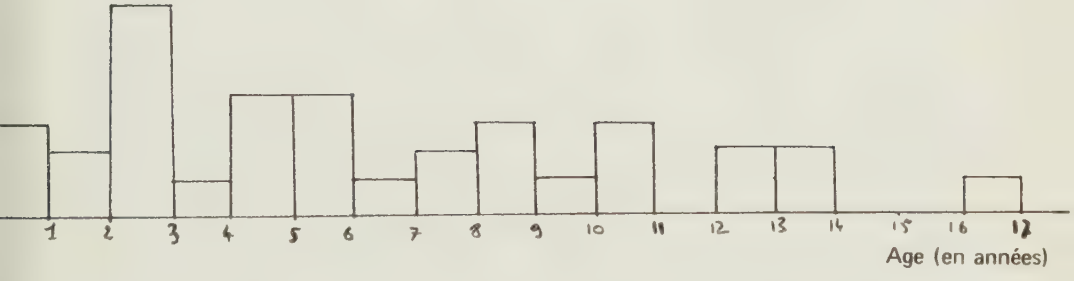
° ° °

IV- LES SYNDROMES NEPHROTIQUES DES GLOMERULONEPHRITES AVEC DEPOTS EXTRA-MEMBRANEUX :

Des dépôts extra-membraneux ont été rencontrés chez 39 malades ; 36 d'entre eux ont eu à un moment donné un syndrome néphrotique et font l'objet de cette étude.

1°- Age de début (Tableau N°43) :

La glomérulonéphrite extra-membraneuse est loin d'être l'apanage de l'adulte ou même de l'adolescent : elle peut survenir à tout âge puisque dans notre série le début apparent se situe entre 6 mois et 16 ans. Trois fois, les premières manifestations remontent dans la première année de la vie. L'âge moyen du début est de 6 ans 2/12.



eau 43 - AGE DE DEBUT DES SYNDROMES NEPHROTIQUES AVEC GLOMERULONEPHRITES EXTRA-MEMBRANEUSES (36 cas)

2°- Le sexe :

Il existe une nette prédominance masculine puisqu'il y a 28 garçons (78%) et 8 filles (22%).

3°- Antécédents :

1- Dans la majorité des cas il n'y a aucun antécédent pathologique.
2- Deux fois la néphropathie est découverte après une rhino-pharyngite, une fois après un vaccin.
3- Dans quelques cas la maladie survient dans un contexte particulier.

- Deux enfants sont des noirs africains atteints de drépanocytose,

- Des douleurs polyarticulaires mobiles ont accompagné le début de la maladie chez 4 enfants (dont les observations 1 et 2 résumées plus loin). Un autre a eu, quelques années après la découverte du syndrome néphrotique, un rhumatisme articulaire aigu typique sans atteinte cardiaque.

- Surtout, chez 3 malades, la néphropathie s'associe à des manifestations plus générale dont la nature est restée indéterminée. Nous résumerons brièvement ces observations :

1) D.... Patrick est hospitalisé à l'âge de 14 mois dans le service du Professeur Jean Bernard pour une hépato-splénomégalie considérable. Il existe une anémie, une thrombopénie, une leucocytose avec 30% de monocytes anormaux qui font porter le diagnostic de leucose à monocytes. L'enfant reçoit pendant un an de la 6-mercaptopurine et de la prednisone.

Pendant 10 ans il est régulièrement suivi, conserve un purpura et quelques anomalies de la série mononucléée, puis il est réhospitalisé pour un syndrome polyarticulaire fébrile et un purpura généralisé. On découvre un syndrome néphrotique biologique avec hématurie microscopique. Les douleurs articulaires sont améliorées par la corticothérapie mais le syndrome néphrotique persiste et au terme de 2 ans une biopsie rénale est faite : elle montre des dépôts extramembraneux caractéristiques. Il est ensuite traité par la prednisone et la vincaleucoblastine.

Actuellement, 14 ans après le premier épisode, il garde un purpura récidivant sans thrombopénie et une protéinurie faible (0,25 g/j) et isolée.

2) V.... Lionel : à l'âge de 20 mois il est vu pour des douleurs polyarticulaires et des troubles digestifs. L'examen révèle une fragilité capillaire avec purpura sous garrot. Il n'y a pas de pro-

téinurie. L'enfant guérit en quelques semaines et le diagnostic de purpura rhumatoïde est évoqué.

14 mois plus tard, avant une vaccination, on découvre une protéinurie de 1 g/jour et surtout une hypertension artérielle à 23 - 15 avec un fond d'oeil au stade IV, un syndrome néphrotique biologique et une hématurie microscopique. La biopsie rénale faite sous hypotenseurs montre une glomérulonéphrite extra-membraneuse. L'hypertension artérielle persiste environ un an puis diminue et son traitement peut être interrompu 3 ans après le début. La protéinurie a disparu en 2 ans. Depuis 3 ans, l'enfant est régulièrement suivi et ne présente plus aucun signe pathologique.

3) D... Christian est hospitalisé à l'âge de 3 ans 9/12 pour une hépato-splénomégalie. La biopsie hépatique montre l'existence d'une cirrhose. 5 ans plus tard on constate une hypertension portale et une anastomose spléno-rénale est faite. Pendant 8 ans il est en bon état général, puis apparaissent des troubles neurologiques et digestifs qui font découvrir une hypertension artérielle à 20 - 15, une protéinurie avec syndrome néphrotique biologique. La biopsie rénale montre une glomérulonéphrite avec dépôts extra-membraneux. L'enfant meurt subitement quelques semaines plus tard.

Malgré des recherches répétées, il n'a jamais été trouvé chez aucun de ces enfants d'anticorps antinucléaires ni de cellules de Hargraves, non plus que chez les 7 autres malades où ils ont été recherchés.

Des antécédents familiaux ont été remarqués : protéinurie au cours de la grossesse chez la mère de deux enfants, rhumatisme articulaire familial chez un autre, lupus érythémateux disséminé avec syndrome néphrotique chez la tante d'un dernier sujet.

Aucun autre cas de glomérulonéphrite extra-membraneuse n'a été trouvé dans la famille de ces malades.

4°- Mode de début (Tableau N° 44) :

La néphropathie a été révélée par la recherche systématique d'une protéinurie dans la moitié des cas, par l'apparition d'oedèmes chez 16 malades, (44%) des cas, ou par une hématurie macroscopique chez deux malades (6%).

	Nombre de cas	Pourcentage.
Examen systématique	18	50%
Oedèmes	16	44%
Hématurie macroscopique	2	6%

TABLEAU N° 44

Circonstances de découverte des glomérulonéphrites avec dépôts extra-membraneux
(36 cas)

Chez 8 enfants une recherche de protéinurie avait été négative dans l'année précédant la découverte de la maladie.

5°- Analyse séméiologique :

1 - Les oedèmes (Tableau N° 45)

Ils sont révélateurs de la maladie dans 44% des cas et sont présents dès le premier examen, c'est-à-dire dès les premiers mois, chez 60% des malades.

OEDEMES	Au début de la maladie.		Maximum observé pendant l'évolution	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
++++				
+++			1	3%
++	8	22%	12	33%
+	13	36%	16	44%
0	15	42%	7	20%

TABLEAU N° 45

Les oedèmes dans les glomérulonéphrites avec dépôts extra-membraneux (36 cas).

Ils peuvent apparaître plus tardivement (11 cas) mais toujours au cours de la première année. 7 malades n'ont jamais eu d'oedèmes visibles.

Les oedèmes peuvent rester discrets ou être généralisés et massifs, mais ils n'envahissent qu'exceptionnellement les séreuses ; un seul enfant a présenté une poussée avec ascite.

Ils peuvent être durables (6 cas) ; plus souvent ils sont transitoires, disparaissant après quelques semaines ou quelques mois.

2- La protéinurie (Tableau N° 46)

Lors du premier examen, la protéinurie est comprise entre 0,40 et 12 g/jour. Dans 70% des cas elle est comprise entre 1 et 10g/ j; elle peut représenter une perte protéique considérable chez de jeunes enfants, atteignant 1 g/kg/jour dans un cas, 0,5 g/kg/jour dans trois cas ; chez la plupart des sujets elle reste comprise entre 30 et 100 mg/kg/ jour.

Protéinurie (g/j)	Chiffres observés au début de la maladie.		Chiffres maximum observés pendant l'évolution.	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
> 10	2	6%	9	25%
3 à 10	11	32%	16	44%
1 à 3	13	38%	10	28%
0,10 à 1	8	24%	1	3%
non déterminée	2	-	0	-

TABLEAU N° 46

La protéinurie dans les glomérulonéphrites extra-membraneuses
(36 cas)

Au cours de l'évolution, 15 malades ont conservé une protéinurie permanente ; trois d'entre eux n'ont en fait qu'une protéinurie minime de 0,20 à 0.50 g/j depuis 2 et 7 ans ; les 13 autres gardent un syndrome néphrotique.

La protéinurie a totalement disparu chez les 20 derniers malades. Chez 10 d'entre eux elle est absente depuis quelques mois à plusieurs années (au maximum 7 ans). Elle est réapparue : après une rémission de durée variable (1 à 3 ans) chez les autres ; il s'agit alors soit d'une protéinurie isolée (6 cas), soit d'un syndrome néphrotique authentique (5 cas). Cette deuxième poussée peut guérir en apparence complètement ; trois malades sont de nouveau en rémission, deux ne gardent qu'une protéinurie inférieure à 0,5g/jour. (Tableau N° 47).

Protéinurie	Nombre de cas	Pourcentage
Permanente	15	41%
Intermittente	11	31%
Transitoire	10	28%

TABLEAU N°47

Caractère évolutif de la protéinurie dans les glomérulonéphrites avec dépôts extra-membraneux
(36 cas)

3- Les protides sanguins (Tableau N° 48) :

L'hypoprotidémie existe dès le premier examen, chez plus de 70% des malades. Chez les autres (28%), elle apparaît plusieurs mois après la découverte de la protéinurie.

Les protides totaux se sont abaissés à moins de 40 g/l chez six enfants. Le plus souvent ils restent compris entre 40 et 50 g/l. Ils peuvent n'être qu'à peine modifiés (6 cas).

L'albuminémie est exceptionnellement inférieure à 0 g/l (2 cas), elle est comprise entre 10 et 20 g/l chez 16 enfants, entre 20 et 30 g/l chez 17 malades. Les alpha-2-globulines représentent entre 20 et 40% des protides totaux dans la majorité des cas (80%).

Les perturbations protidiques peuvent persister pendant toute l'évolution (12 cas). Plus souvent elles disparaissent en quelques mois et les protides sanguins restent normaux pendant toute la durée de la surveillance ultérieure. Chez cinq enfants le syndrome néphrotique biologique est réapparu après une période prolongée de rémission complète.

Protidémie (g°/°°)	Chiffres observés au début de la maladie.		Chiffres minimum observés pendant l'évolution.	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
< 40	0		6	16,5%
40 à 50	9	31%	14	39%
50 à 55	9	31%	10	28%
55 à 60	3	10%	6	16,5%
⩾ 60	8	28%	0	-
Non déterminée	7	-	0	-

TABLEAU N° 48

La protidémie dans les glomérulonéphrites avec dépôts extra-membraneux (36 cas)

4- Les lipides sanguins :

4 malades n'ont pas eu d'hyperlipémie constatée. Chez tous les autres, les lipides sanguins ont dépassé 10 g/l. Ils se sont élevés au-dessus de 20 g/l dans un cas (tableau N°49) .

Lipidémie (g°/°°)	Chiffres observés au début de la maladie.		Chiffres maximum observés pendant l'évolution.	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
> 20	1	4%	1	3%
15 à 20	2	8%	5	14%
10 à 15	9	35%	21	58%
8 à 10	8	30%	5	14%
⩽ 8	6	23%	4	11%
Non déterminée	10	-	0	-

TABLEAU N° 49

Le taux des lipides sanguins dans les glomérulonéphrites extra-membraneuses (36 cas).

5- L'hématurie(Tableaux N° 50 et 51):

a) Les neuf dixièmes des malades ont eu, à un moment donné, une hématurie souvent microscopique (70%), parfois macroscopique (19%). Quatre enfants n'ont jamais eu d'hématurie supérieure à 10.000 hématies/mn, mais nous ne disposons chez eux que d'une ou deux déterminations.

b) L'hématurie est presque toujours présente dès le premier examen ou du moins au cours du premier mois. Elle diminue et disparait quand l'évolution se prolonge. C'est ainsi qu'elle existe chez 90% des enfants au cours de la première année, 25% au cours de la quatrième année, 13% au cours de la sixième année d'évolution (Tableau N° 51).

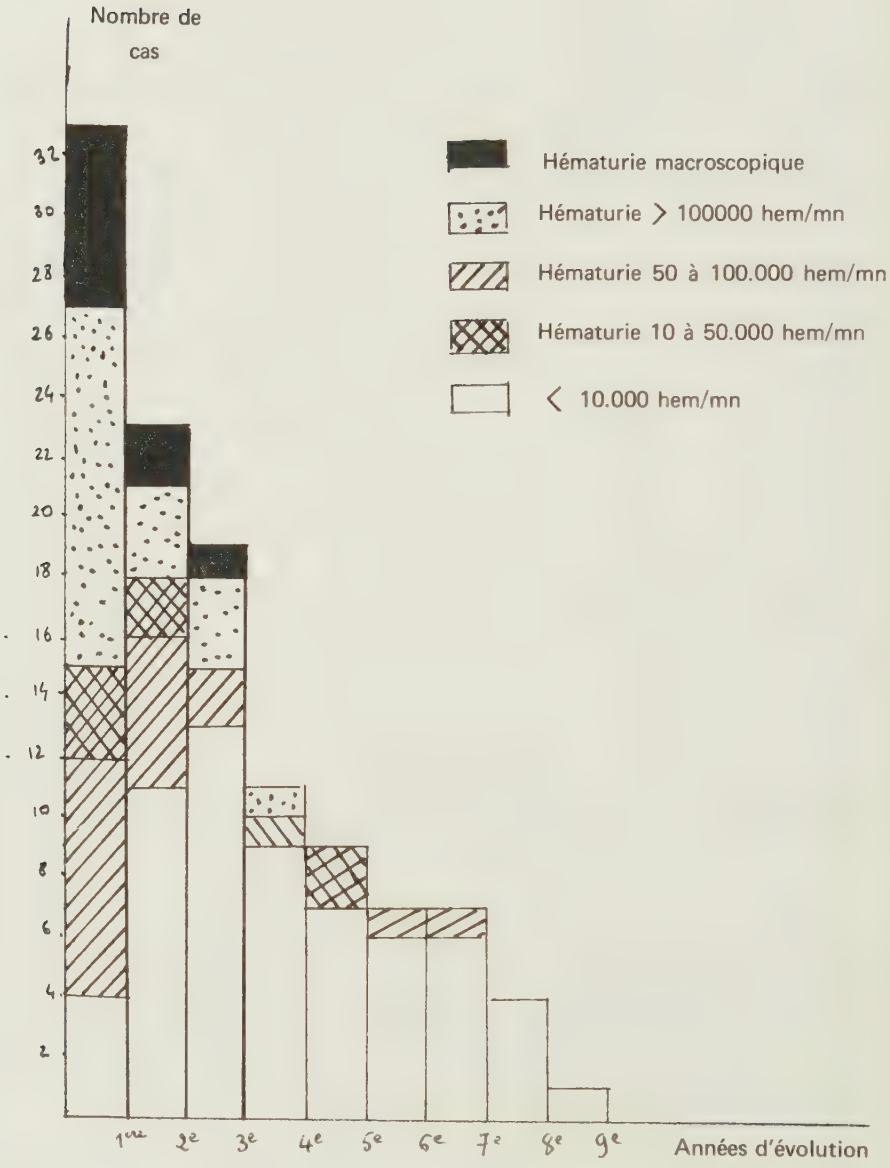


Tableau 50 -

EVOLUTION DE L'HEMATURIE AU COURS DES GLOMERULO-NEPHRITES EXTRA-MEMBRANEUSES (36 cas).

Hématurie (hématies/mn)	Chiffres observés au début de la maladie.		Chiffres maximum observés pendant l'évolution.	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Macroscopique	4	12%	7	19%
> 100.000	5	16%	14	39%
50 à 100.000	6	19%	4	11%
10 à 50.000	10	31%	7	20%
< 10.000	7	22%	4	11%
Non déterminée	4	-	0	-

TABLEAU N° 51

L'hématurie dans les glomérulonéphrites avec dépôts extramembraneux (36 cas)

Une hématurie microscopique discrète peut persister quelques mois après la disparition de la protéinurie (2 cas).

6- Electrolytes et numération globulaire :

Le sodium urinaire, non toujours déterminé avant le début d'un traitement. est rarement effondré · il n'a été inférieur à 10 mEq/ que chez 2 malades. Natrémie et kaliémie ont toujours été normales.

La numération et la formule sanguines ne sont pas modifiées sauf chez les deux malades qui avaient une drépanocytose et une anémie hypochrome.

7- La tension artérielle :

Deux malades ont une tension artérielle très élevée au

début de la maladie (observations 2 et 3 précédemment résumées). Le premier est en guérison apparente depuis 3 ans ; le deuxième est mort rapidement mais sans insuffisance rénale.

Au cours de l'évolution, 5 malades ont développé une poussée hypertensive modérée et transitoire, parfois majorée par la corticothérapie. Trois derniers malades ont eu une hypertension artérielle durable en même temps qu'une insuffisance rénale progressive.

8- Les fonctions rénales :

Les fonctions rénales globales sont toujours normales au début. Une élévation passagère du taux de l'urée sanguine est possible au cours d'une poussée oedémateuse importante (3 cas).

Une insuffisance rénale chronique irréversible s'est développée chez 5 enfants. Presque toujours elle est apparue dès la deuxième année d'évolution de la néphropathie et sa progression a été responsable de la mort de deux enfants en un et 8 ans. Chez l'un d'entre eux, l'évolution de l'insuffisance rénale a été bien particulière. La néphropathie avait été découverte dès l'âge de 10 mois. Deux ans plus tard on découvre une acidose sévère avec hyperchlorémie,qui est d'abord bien compensée par le bicarbonate de sodium ; trois mois après,un syndrome de perte de sel exige un supplément de 3 grammes de chlorure de sodium, alors que le syndrome néphrotique biologique persiste ; puis une glycosurie apparaît, en même temps qu'une élévation du taux de l'urée sanguine. Il n'y a pas eu d'hyperaminoacidurie. L'enfant est mort d'insuffisance rénale irréversible à l'âge de 9 ans, soit 8 ans après le début de la maladie et 6 ans après la découverte du syndrome tubulaire.

6°- Evolution et pronostic :

1- Le délai moyen d'observation est de 4 ans 2/12. Actuellement :

- 3 malades sont morts, 2 d'insuffisance rénale chronique après une évolution de 2 ans 6/12 et 8 ans, le troisième d'une hypertension portale associée.

- 3 malades ont une insuffisance rénale chronique avec une azotémie voisine de 1g/l au terme de 5 ans, 1 an 10/12, et 2 ans 2/12 d'évolution.

- 9 ont un syndrome néphrotique ; tous évoluent depuis moins de 3 ans sauf un seul qui a eu une rechute après 5 ans de rémission.

Tableau 52 - EVOLUTION DES GLOMERULONEPHRITES EXTRA-MEMBRANEUSES

Décès

Insuffisance rénale chronique

Syndrome néphrotique

Protéinurie isolée

Rémission complète

- 6 ont une protéinurie isolée peu abondante comprise entre 0,20 et 0,50 g/j.

- Les 15 derniers malades sont en rémission complète avec une protéinurie nulle ou inférieure à 0,10 g/j. (tableau N°52).

2- Quatre modalités évolutives du syndrome néphrotique sont possibles : le syndrome néphrotique peut persister ; le syndrome néphrotique disparaît mais une protéinurie permanente inférieure à 1 g/jour lui succède ; une rémission complète est suivie de rechutes ; la guérison paraît acquise après une seule poussée, parfois après la brève réapparition d'une protéinurie peu importante.

3- Le pronostic global permet de distinguer trois groupes principaux de malades (1) :

- Premier groupe :
Evolution vers l'insuffisance rénale (5 cas). Aucun malade n'a eu de rémission.

- Deuxième groupe :
Evolution prolongée sans insuffisance rénale (9 cas). Le syndrome néphrotique disparaît en moins de 2 ans (moyenne : 11 mois), et la protéinurie est intermittente ou diminue progressivement.

- Troisième groupe :
Guérison apparente (15 cas). Le syndrome néphrotique disparaît rapidement, en moins d'un an (moyenne : 6 mois), et la protéinurie s'efface en 6 à 30 mois .

Le délai moyen d'observation est très voisin dans les trois groupes (4 ans à 4 ans 6/12).

4- Eléments du pronostic :

L'âge de début de la maladie, le sexe, l'existence d'une hématurie et l'intensité du syndrome néphrotique n'ont aucune incidence apparente sur l'évolution ultérieure.

---

(1) Sont éliminés de cette série l'enfant décédé d'hypertension portale et les 6 autres enfants qui ont gardé un syndrome néphrotique, mais sont suivis depuis moins de 2 ans.

On peut cependant souligner les faits suivants :
la persistance d'un syndrome néphrotique au-delà de 2 ans de maladie paraît de mauvais pronostic ; une rémission complète peut faire espérer une évolution favorable même si une rechute ultérieure survient.

8°- Traitements utilisés et résultats : (1)

1- 4 malades n'ont jamais reçu de traitement. 2 étaient en insuffisance rénale quand ils ont été vus la première fois ; les deux autres sont en rémission complète.

2- 24 enfants ont reçu de la prednisone pendant 3 à 24 mois :

- soit avec une dose d'attaque de 2 mg/kg/ jour (14 cas).

- soit avec une dose plus faible de 1 à 1,5 mg/kg/jour (10 cas).

a) 5 d'entre eux ont eu une rémission complète sous traitement : elle est obtenue progressivement après 6 à 14 mois de corticothérapie.

b) Chez les 19 autres malades, la corticothérapie peut être considérée comme un échec. La protéinurie a parfois légèrement diminué sous traitement, mais le plus souvent elle n'est pas modifiée. 8 d'entre eux auront une rémission complète plusieurs mois après l'arrêt de la corticothérapie.

3- Les immuno-dépresseurs :
(méchloréthamine, chlorambucil ou azathioprine) ont été utilisés d'emblée chez 6 enfants, ou après échec de la corticothérapie chez 5 autres malades.

Une seule rémission complète après 4 mois de traitement et deux rémissions partielles ont été obtenues.

Les deux autres enfants ont conservé sous traitement un syndrome néphrotique ; deux d'entre eux auront une rémission complète ultérieure (tableau 53)

---

(1) Sont éliminés de cette série l'enfant mort d'hypertension portale et un autre enfant qui n'a été vu qu'après 9 ans d'évolution.

Traitement utilisé	Nombre de cas	Rémissions sous traitement	Echec immédiat	Rémission ultérieure
Prednisone(2 mg/kg)	14	3	11	4
Prednisone(1 mg/kg)	10	2	8	4
Antimitotiques	6	1	5	2
Aucun	4	2	2	-
Total	34	7	27	10

TABLEAU N°53

Résultats du premier traitement utilisé chez 34 malades atteints de glomérulonéphrites extra-membraneuses

En résumé, 20 malades ont eu une rémission complète :

-4 sont survenues avant tout traitement après 3 mois (3 cas), 14 et 30 mois d'évolution.

- 6 sont survenues sous administration de prednisone ou d'immuno-dépresseurs, au terme d'une évolution de 6 mois (3 cas), 12 mois (2 cas) et 20 mois.

-10 sont apparues 6 à 18 mois après l'arrêt de toute thérapeutique, soit : après une évolution moyenne de 22 mois.

Ainsi :

- Une rémission complète peut survenir aussi bien avant que pendant,ou après arrêt du traitement.

- Les résultats sont identiques quels que soient les médicaments utilisés.

Une amélioration, lorsqu'elle survient, est toujours lente et se poursuit malgré l'arrêt de la thérapeutique.

L'efficacité des traitements utilisés paraît donc discutable, mais l'absence de témoins valables n'autorise aucune conclusion.

° ° °

V. - LES SYNDROMES NEPHROTIQUES DES GLOMERULONEPHRITES AVEC PROLIFERATION ENDOCAPILLAIRE PURE :

Une prolifération endocapillaire était la seule anomalie visible en microscopie optique chez 21 enfants ayant un syndrome néphrotique.

L'âge du début est très variable, allant de 3 mois à 15 ans. (âge moyen du début : 8 ans 2/12)(tableau N° 54

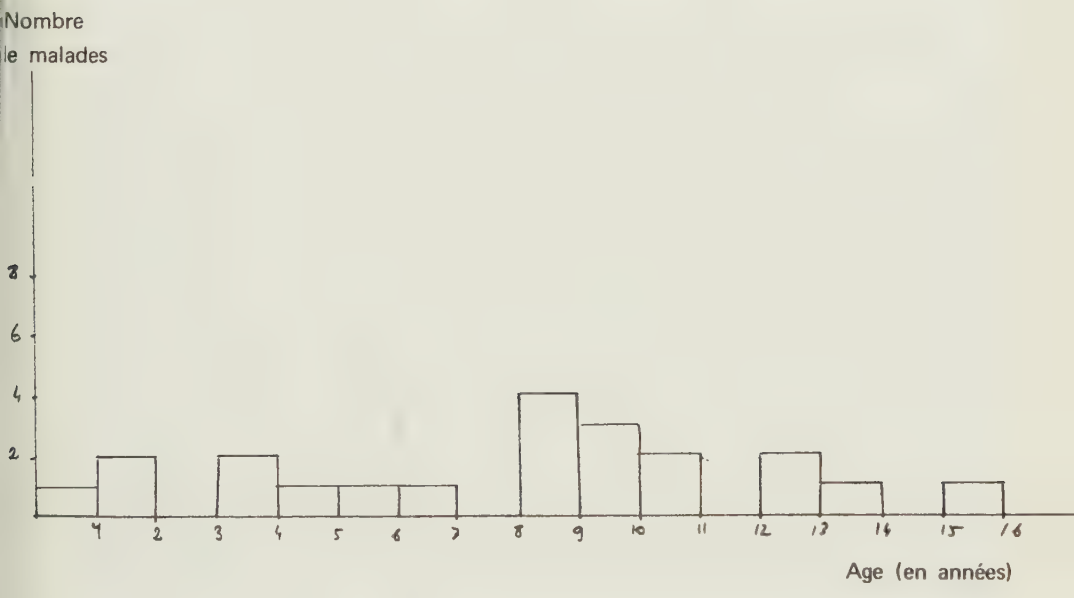


Tableau 54 - AGE DE DEBUT DANS LES SYNDROMES NEPHROTIQUES AVEC PROLIFERATION ENDOCAPILLAIRE PURE (21 cas)

L'analyse des observations montre très rapidement que cet aspect anatomique unique répond en fait à deux types différents de néphropathie, qui nous paraissent se rapprocher sur le plan clinique et évolutif :

- les uns des glomérulonéphrites aiguës,
- les autres des syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes.

I. - Les glomérulonéphrites aiguës avec syndrome néphrotique (8 cas) :

La biopsie rénale a toujours été faite précocement au cours des 6 premiers mois d'évolution. Elle a toujours montré une prolifération endocapillaire isolée particulièrement intense.

La néphropathie succède chez 5 enfants à une angine, dont la nature streptococcique a été démontrée trois fois.

Le début est aigu, marqué par des oedèmes discrets, une hématurie macroscopique, une hypertension artérielle 5 fois sur 8. Trois enfants ont eu une anurie initiale, le taux d'urée sanguine s'élevant entre 1,5 g et 3,5 g/l ; mais la diurèse a repris avant qu'une épuration extra-rénale n'ait été jugée nécessaire. Deux autres enfants ont eu une hyperazotémie à 1g/l.

Chez tous ces malades le syndrome néphrotique est resté modeste, contrastant avec l'intensité de l'insuffisance rénale. Les protides sanguins sont restés compris entre 48 et 56 g/l (moyenne 52 g/l), les lipides se sont peu modifiés (6 à 9 g/l, moyenne 8 g /l).

L'évolution a toujours été favorable. Le syndrome néphrotique a disparu en moins de 2 mois, les fonctions rénales et la tension artérielle se sont normalisées en quelques semaines ; la protéinurie a disparu progressivement en 2 à 7 mois. L'hématurie a parfois persisté un peu plus longtemps mais s'est toujours normalisée.

La guérison paraît définitive ; aucune rechute n'a été observée un à 5 ans après le début de la maladie. Une deuxième biopsie rénale, effectuée chez un malade guéri depuis 5 ans, montrait un rein normal.

II. - Les "néphroses" avec prolifération endocapillaires pures (13 cas).

La biopsie rénale a été faite souvent plus tardivement, quatre fois après plus d'un an d'évolution.

Il n'y a jamais d'antécédents infectieux immédiats.

	Nombre de malades.	Début post-infectieux.	Syndrome néphrotique			Insuffisance rénale initiale.	H. T. A. initiale	Evolution		
			Oedèmes	Protidémie (g°/°°) moyen.	Lipémie (g°/°°) moyenne			Guérison	Rechutes	chronique
I "Glomérulonéphrites aiguës"	8	5	+ à ++	53	8,5	5	5	8	-	-
II "Néphroses"	13	-	++ à ++++	40	19	2	-	2	4	7

TABLEAU N°55

Les deux variétés de syndrome néphrotique avec prolifération endo-capillaire pure (21 cas)

Les oedèmes sont importants, toujours généralisés, et peuvent réaliser des anasarques, soit dès le début, soit ultérieurement. Les protides sont effondrés entre 30 et 50 g/l (40 g/l en moyenne), les lipides sont compris entre 12 et 30 g (19 g/l en moyenne). Malgré l'intensité du syndrome néphrotique, le taux d'urée sanguine est normal ou inférieur à 0,60 g/l ; la tension artérielle est toujours normale. L'hématurie peut être macroscopique (3 cas), microscopique (7 cas) ou absente (3 cas).

L'évolution est variable :

1- 4 enfants ont des alternances de rémissions complètes et de rechutes successives, cortico-sensibles. Deux d'entre eux sont cortico-dépendants pendant plusieurs années.

2- La plupart évoluent d'une seule poussée (7 cas). Le syndrome néphrotique persiste, malgré les traitements utilisés (prednisone ou immuno-dépresseurs). Une insuffisance rénale globale apparaît chez deux d'entre eux ; les autres gardent un syndrome néphrotique.

3- Deuxenfants ont guéri, l'un spontanément, l'autre sous corticothérapie, et n'ont eu aucune rechute depuis lors.

4- Un enfant est mort subitement, en pleine santé apparente malgré la persistance d'un syndrome néphrotique sous corticothérapie. Il n'y a pas eu d'autopsie.

Ces 13 malades diffèrent de ceux du groupe précédent par un certain nombre de caractères, les uns cliniques : l'intensité du syndrome néphrotique, la fréquence des évolutions prolongées, la rareté des guérisons ; les autres anatomiques : prolifération endocapillaire moins intense, évolution singulière de ces lésions, comme le suggèrent les résultats d'une deuxième biopsie faite chez trois enfants alors qu'ils gardaient un syndrome néphrotique évolutif ; ce nouvel examen n'a montré que des lésions glomérulaires minimes, ce qui laisse penser que la prolifération endocapillaire, aussi importante qu'elle ait pu être, n'était qu'un phénomène transitoire accompagnant un syndrome néphrotique avec lésions glomérulaires minimes

° ° °

VI. - LE SYNDROME NEPHROTIQUE AVEC PROLIFERATION ENDO ET EXTRACAPILLAIRE :

Chez les 20 enfants présentant ce type lésionnel, la néphropathie est apparue sans facteur déclenchant dans la moitié des cas. Elle a succédé à une angine dans 10 cas ; trois fois il s'agissait d'une streptococcie prouvée.

Les premiers signes d'atteinte rénale peuvent être des oedèmes (9 cas), une hématurie (7 cas), la découverte d'une protéinurie (4 cas).

Ces 20 malades comportent 13 filles et 7 garçons. Tous sont âgés de plus de 6 ans, 13 ont plus de 10 ans. L'âge moyen du début est de 10 ans 6/12.

Chez tous ces malades, l'hématurie est constante, macroscopique (11 fois) ou microscopique mais supérieure à 100. 000 hématies/mn chez les autres.

L'intensité du syndrome néphrotique et l'évolution varient avec la gravité des lésions anatomiques. En effet selon l'intensité et la diffusion de la prolifération extracapillaire on peut distinguer trois types histologiques.

1°) Le type I :

La prolifération extracapillaire est peu importante (3 cas).

La néphropathie se traduit rarement par un syndrome néphrotique ; des 12 enfants ayant une telle atteinte anatomique, trois seulement avaient un syndrome néphrotique. Celui-ci, quand il existe, est discret : oedèmes absents ou à peine marqués, protides sanguins compris entre 54 et 57 g/l, lipides totaux entre 6 et 9 g/l. Il est éphémère et disparaît en quelques semaines.

Les trois malades ont guéri en quelques mois sans récidive ultérieure.

2°) Le type II :

La prolifération extracapillaire est plus importante et plus diffuse, atteignant environ la moitié des glomérules (4 cas).

Le syndrome néphrotique n'y est guère plus fréquent, puisqu'il a été noté chez 4 malades sur les 14 ayant eu dans notre série ce type de glomérulonéphrite.

Le syndrome néphrotique est franc : protides sanguins compris entre 45 et 50 g/l, lipides peu élevés sauf chez un enfant où ils ont atteint 27 g/l. Il peut persister plusieurs mois mais disparaît toujours.

Une insuffisance rénale ou une hypertension artérielle peuvent exister au début mais régressent rapidement chez tous.

L'évolution est ralativement favorable : deux enfants ont gardé une protéinurie pendant plus de 2 ans, puis celle-ci a disparu et la guérison semble acquise. Les deux autres malades gardent une protéinurie isolée mais supérieure à 1 g/jour après 2 ans 7/12 et 3 ans d'évolution.

3°) Les glomérulonéphrites type III :

La prolifération extracapillaire est intense et diffuse, atteignant plus de 80% des glomérules (13 cas).

C'est dans ce groupe que le syndrome néphrotique est le plus fréquent (13 fois sur 17).

Dès le début l'oligurie est intense. Chez deux enfants une anurie de 3 à 4 semaines a nécessité des épurations extra-rénales répétées.

Les oedèmes sont pratiquement constants (12 fois sur 13). Ils existent d'emblée ou apparaissent rapidement. Ils peuvent rester discrets ou réaliser des anasarques (3 cas). Le syndrome néphrotique biologique existe le plus souvent dès le début (10 cas). Il peut n'apparaître qu'après quelques mois d'évolution. Son intensité est variable. Les protides sanguins peuvent être effondrés à moins de 40 g/l (3 cas) ou rester au-dessus de 50 g/l (4 cas). L'hyperlipémie est souvent franche, elle dépassait 10 g/l chez 10 enfants.

Le taux de l'urée sanguine est supérieur à 1 g/l dès le premier examen dans la majorité des cas (10 cas) ; chez les autres il atteint 1g/l 2 à 8 mois après le début apparent. La tension artérielle peut être élevée dès le début (3 cas) ou s'élever secondairement tandis que progresse l'insuffisance rénale.

Le pronostic est très sombre :

Chez 10 de ces enfants l'insuffisance rénale a progressé rapidement et la mort est survenue après 2 à 8 mois dans un tableau de grande insuffisance rénale avec souvent anurie terminale.

Chez 3 enfants l'évolution s'est prolongée. L'un est en vie 16 mois après le début, avec une azotémie entre 1 et 2 g/l ; les

deux autres sont ceux dont la néphropathie avait commencé de la façon la plus dramatique par une anurie nécessitant une épuration extra-rénale : ils sont morts d'insuffisance rénale 34 et 18 mois plus tard.

L'évolution ne paraît pas différente si le malade est traité ou non ; huit sujets n'ont reçu que des traitements symptomatiques: six d'entre eux sont morts rapidement, deux ont eu une survie prolongée. Quatre autres ont reçu de l'azathioprine : l'un est mort après 16 mois de maladie, les derniers plus rapidement. En fait, il n'est pas possible de dégager des conclusions valables d'une si courte série de malades.

° ° °

	Total des cas	Avec syndrome néphrotique.	Le syndrome néphrotique				Evolution		
			Protidémie (moyenne) g°/°°	Lipémie (moyenne) g°/°°	Permanent	Transitoire	Guérison	Insuffisance rénale	Séquelles
Type I	12	3 (20%)	55,5	7,3		3	3		
Type II	14	4 (28%)	48	13		4	2		2
Type III	17	13 (76%)	46	12	11	2		13	

TABLEAU N°56

Les glomérulonéphrites avec prolifération endo et extracapillaire et syndrome néphrotique

VII. - LES SYNDROMES NEPHROTIQUES DES GLOMERULONEPHRITES MEMBRANO-PROLIFERATIVES :

L'aspect histologique de glomérulonéphrite membrano-proliférative a été rencontrée sur la biopsie rénale de 36 malades atteints d'un syndrome néphrotique apparemment primitif, c'est-à-dire indépendant de toute maladie générale (1). Cet aspect n'est pas non plus l'apanage des syndromes néphrotiques : 7 enfants avaient les mêmes lésions sans avoir jamais eu de désordre lipido-protidique.

1°) Age de début :

La maladie est surtout fréquente chez le grand enfant puisqu'elle apparaît 23 fois sur 36 (64% des cas) après 10 ans ; mais le début peut être précoce (2 ans et 3 ans chez deux de nos malades). Nous n'en avons jamais observé au cours de la première année. L'âge moyen de début est 10 ans 4/12. (Tableau N° 57).

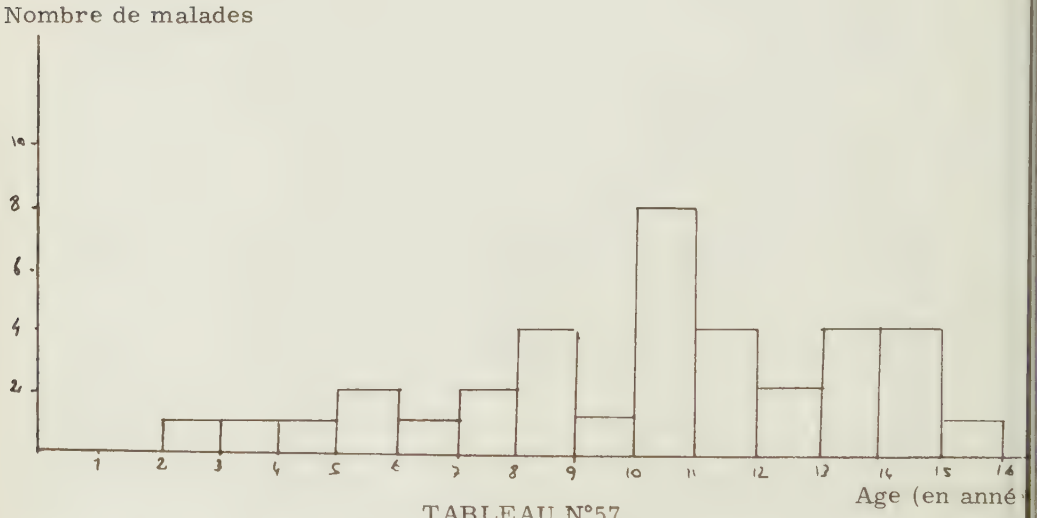


TABLEAU N°57

Age de début dans les glomérulonéphrites membrano-prolifératives (36 cas)

---

(1) Le même aspect peut exister, en effet, au cours des néphropathies du purpura rhumatoïde et du lupus érythémateux disséminé.

2°) Le sexe :

La répartition des cas est à peu près égale dans les deux sexes : 19 filles (53% des cas) et 17 garçons (47% des cas).

3°) Etiologie : (Tableau N° 58)

Premiers symptômes de la maladie	Origine streptococcique certaine.	Début post-angineux mais origine streptotoccique non prouvée.	Pas de cause décelable	Total
Oedèmes	-	7	7	14
Hématurie	-	2	4	6
Protéinurie	2	2	12	16
Total	2(6%)	11(30%)	23(64%)	36

TABLEAU N° 58

Etiologie et circonstances de découverte des glomérulonéphrites membrano-prolifératives (36 cas)

Chez 23 malades, aucune cause n'a pu être mise en évidence. Chez 13 malades la néphropathie a succédé à une angine; deux fois seulement le taux des antistreptolysines était élevé à 600 et 800 unités, chez les autres malades, ce taux était normal (6 cas) ou n'a pas été déterminé (5 cas).

4°) Circonstances de découverte et mode de début : (Tableau N° 58)

La néphropathie peut être découverte à l'occasion d'oedèmes (14 cas), d'une hématurie macroscopique (6 cas) ou d'un examen systématique (16 cas).

Chez 11 malades le début a été bruyant, brutal, marqué par des oedèmes, une hématurie, une hypertension artérielle et une hyperazotémie souvent transitoire, évoquant une glomérulonéphrite aiguë. Un tel début a été observé cinq fois après une angine, six fois indépendamment de tout contexte infectieux. Chez 4 de ces 11 malades la biopsie rénale a été précoce et moins d'un mois après le début de la néphropathie, l'aspect était déjà celui d'une glomérulonéphrite membrano-proliférative.

5°) Analyse séméiologique :

1- Les oedèmes. Ils sont inconstants et manquent dans un tiers des cas. Ils sont modérés, le plus souvent réduits à une bouffissure palpébrale, parfois plus étendus mais jamais importants. La constitution d'une lame d'ascite est très rare (2 cas).

Quand ils existent, ils sont en règle présents dès le premier examen, mais une apparition retardée est possible (3 cas). Ils peuvent être transitoires (11 cas) ou permanents (11 cas) (Tableau N° 59).

Importance des oedèmes	Au début de la maladie		Maximum observé pendant l'évolution.	
	Nombre de cas	Pourcentage	Nombre de cas	Pourcentage
++++	0	-	0	-
+++	0	-	2	6%
++	6	17%	11	30%
+	11	30%	11	30%
0	19	53%	12	34%

TABLEAU N° 59

Les oedèmes dans les glomérulonéphrites membrano-prolifératives
(36 cas)

2- La protéinurie (Tableau N° 60)

Dans la majorité des cas elle est comprise entre 1 et 10 g/jour, et ce débit reste stable pendant toute l'évolution.

La disparition de la protéinurie et des autres symptômes de la néphropathie est cependant possible : des rémissions complètes mais transitoires, de quelques mois ou de plusieurs années, sont survenues chez 6 malades. Des rémissions partielles sont possibles (4 cas).

Protéinurie (g/j)	Chiffres observés au début de la maladie		Chiffres maximum observés au cours de l'évolution.	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
> 10	3	9%	10	28%
3 à 10	10	29%	24	66%
1 à 3	16	47%	2	6%
0,10 à 1	5	15%	0	-
⩽ 0,10	0	-	0	-
Non déterminée.	2	-	-	-

TABLEAU N°60

La protéinurie dans les glomérulonéphrites membrano-prolifératives (36 cas)

3- Les protides sanguins (Tableau N°61)

Les perturbations protidiques peuvent exister dès le début de la maladie, ou n'apparaître que secondairement (9 cas).

L'hypoprotidémie n'est importante (moins de 40 g/l) que chez 10 malades (28%) ; même dans ces cas l'albuminémie reste presque toujours supérieure à 10 g/l ; un taux moindre (7 g/l) n'a été rencontré qu'une seule fois. L'albuminémie est en règle comprise entre 10 et 20 g/l (14 cas) ou entre 20 et 30 g/l (21 cas). Le plus souvent, les alpha-2-globulines sont peu augmentées (15 à 25 % de protides totaux) et ne dépassent 25% que chez le quart des malades.

Protidémie (g°/°°)	Chiffres observés au début de la maladie.		Chiffres minimum observés au cours de l'évolution.	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
< 40	5	20%	10	28%
40 à 50	6	24%	13	36%
50 à 55	5	20%	8	22%
55 à 60	3	12%	5	14%
⩾ 60	6	24%	0	-
Non déterminée.	11	-	0	-

TABLEAU N°61

Le taux des protides sanguins dans les glomérulonéphrites membrano-prolifératives (36 cas)

Ainsi, les désordres des protides sanguins ont été permanents (13 cas), d'apparition tardive mais durable (6 cas), intermittents (5 cas) ou transitoires (12 cas) (tableau N° 62)

Désordres protidiques sanguins	Nombre de cas	Pourcentage
Permanents	13	36%
Intermittents	5	14%
D'apparition tardive	6	17%
Transitoires	12	33%

TABLEAU N° 62

Caractère évolutif des désordres des protides sanguins dans les glomérulonéphrites membrano-prolifératives

(36 cas)

4- Les lipides sanguins (Tableau N° 63) :

Le plus souvent ils sont modérément élevés, compris entre 8 et 15 g/l (72% des cas) mais ils ont dépassé 15 g/l chez 5 malades (14%).

Lipidémie (g/l)	Chiffres observés au début de la maladie		Chiffres maximum observés au cours de l'évolution.	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
> 20	1	4%	2	6%
15 à 20	1	4%	3	8%
10 à 15	7	30%	17	47%
8 à 10	6	25%	9	25%
< 8	9	37%	5	14%
Non déterminée	12	-	0	-

TABLEAU N° 63

Les lipides sanguins dans les glomérulonéphrites membrano-proliférratives (36 cas)

5- L'hématurie : (Tableaux N° 64-65)

Elle est la règle au cours des glomérulonéphrites membrano-proliférratives puisque les 9/10 des malades ont eu à un moment donné une hématurie pathologique.

Hématurie (hématies/mn)	Chiffres observés au début de la maladie		Chiffres maximum observés au cours de l'évolution	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
macroscopique	7	23%	12	33%
> 100.000	13	42%	13	36%
50 à 100.000	4	13%	7	20%
10 à 50.000	3	9%	1	3%
< 10.000	4	13%	3	8%
Non déterminée	5	-	0	-

TABLEAU N° 64

L'hématurie dans les glomérulonéphrites membrano-prolifératives (36 cas)

Les trois malades qui n'ont jamais paru avoir été hématuriques ont été vus tardivement, après 7 et 8 ans d'évolution, ou n'ont eu qu'un seul examen.

Cette hématurie est souvent importante, supérieure à 100.000 hématies /mn ; elle a été macroscopique chez le tiers des malades.

Elle peut exister d'emblée et révéler la néphropathie ; elle peut apparaître plus tardivement mais presque toujours au cours de la première ou de la deuxième année.

Elle peut être transitoire (8 cas), intermittente (6 cas) ou durable ; elle tend à diminuer, voire à disparaître quand l'évolution se prolonge (tableau N° 65).

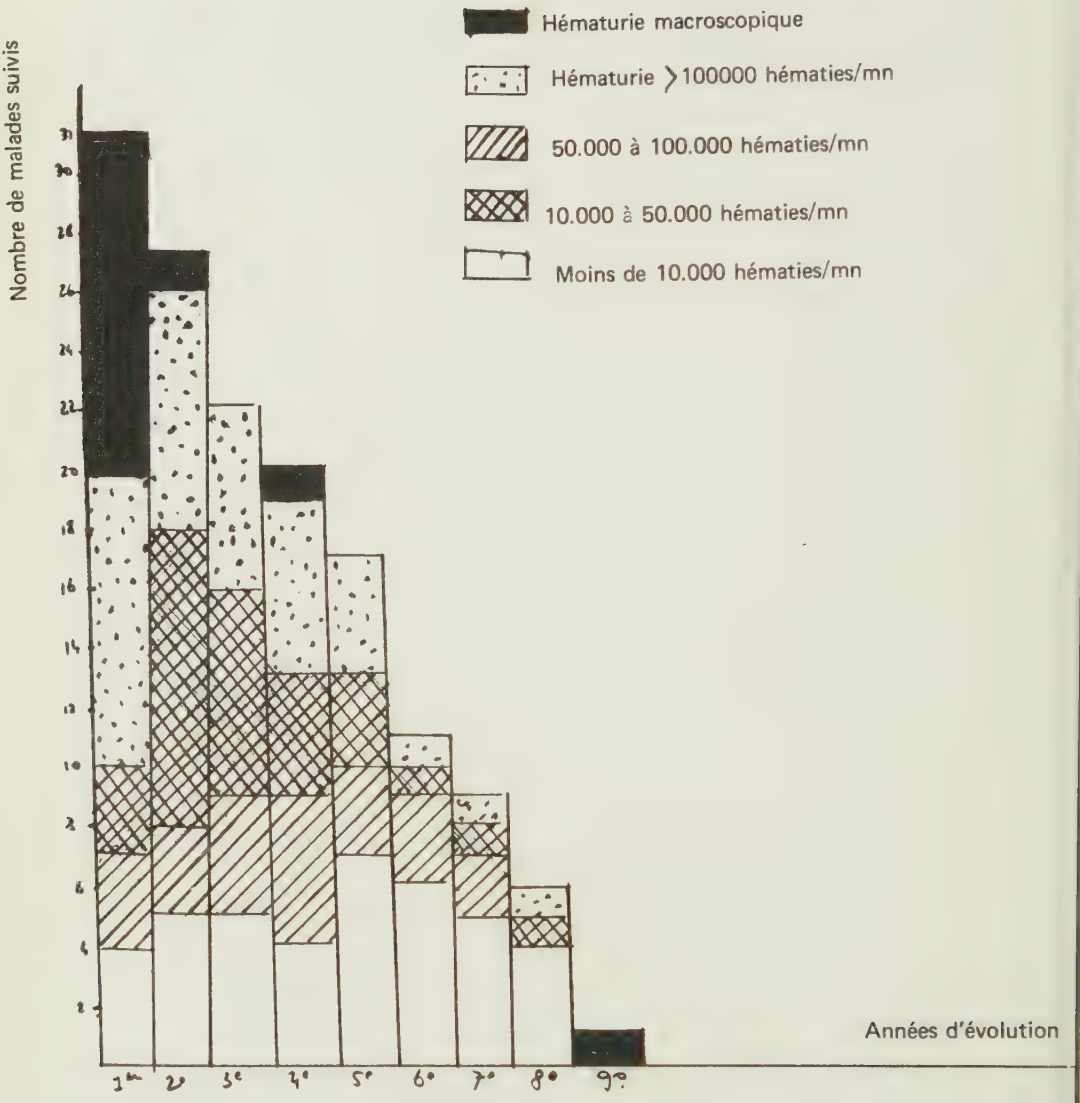


Tableau 65 -

EVOLUTION DE L'HEMATURIE DANS LES GLOMERULONEPHRITES MEMBRANO-PROLIFERATIVES (36 cas)

6- Electrolytes :

La natriurie est rarement effondrée à moins de 5 mEq/jour (2 cas) ; elle peut être basse, comprise entre 10 et 15 mEq/jour (3 cas).

Le plus souvent elle reste supérieure à 20 mEq/jour, alors même que le syndrome néphrotique biologique est franc.

La natrémie et la kaliémie sont normales.

7- Numération et formule sanguines :

Elles n'ont jamais été modifiées de façon sensible avant l'apparition d'une insuffisance rénale ou un traitement par les immuno-dépresseurs.

8- La tension artérielle :

Une hypertension artérielle transitoire existe dès le début chez 10 malades ; le plus souvent modérée, elle peut s'exagérer sous corticothérapie, et s'accompagner alors de crises convulsives.

Au cours de l'évolution, une hypertension artérielle durable est apparue chez 15 malades ; elle accompagne une insuffisance rénachronique chez 13 d'entre eux. (tableau N° 66).

Hypertension artérielle	Nombre de cas	Pourcentage
Initiale et transitoire	10	28%
Secondaire et durable	15	42%
Absente	11	30%

TABLEAU N° 66

Caractère évolutif de l'hypertension artérielle dans les glomérulonéphrites membrano-prolifératives (36 cas)

9- Les fonctions rénales :

Une hyperazotémie franche existe dès le début chez 12 malades, mais elle disparaît presque toujours en quelques mois ou quelques années. Chez trois enfants, les fonctions rénales sont restées diminuées pendant toute l'évolution. Une poussée d'insuffisance rénale transitoire peut s'observer ultérieurement soit après une angine (4 cas) soit sous corticothérapie (7 cas).

Une insuffisance rénale chronique s'est développée secondairement chez 15 malades. Son délai d'apparition est très variable, jusqu'à 8 ans après le début (tableau N° 67).

Insuffisance rénale	Nombre de cas	Pourcentage
Initiale et transitoire	9	25%
Initiale et durable	3	8%
Secondaire et durable	15	42%
Absente	9	25%

TABLEAU N° 67

L'insuffisance rénale dans les glomérulonéphrites membrano-prolifératives (36 cas)

6°- Evolution et pronostic : (Tableau N° 68)

Le délai moyen d'observation pour les 36 malades est de 4 ans 9/12.

Actuellement :

18 malades ont une insuffisance rénale chronique, 10 d'entre eux sont morts.

- 2 ont une hypertension artérielle isolée sans altération fonctionnelle des reins avec protéinurie.

- 10 gardent un syndrome néphrotique.

- 6 ont une protéinurie isolée ou associée à une hématurie.

- un seul est en rémission complète depuis 1 an 6/12.

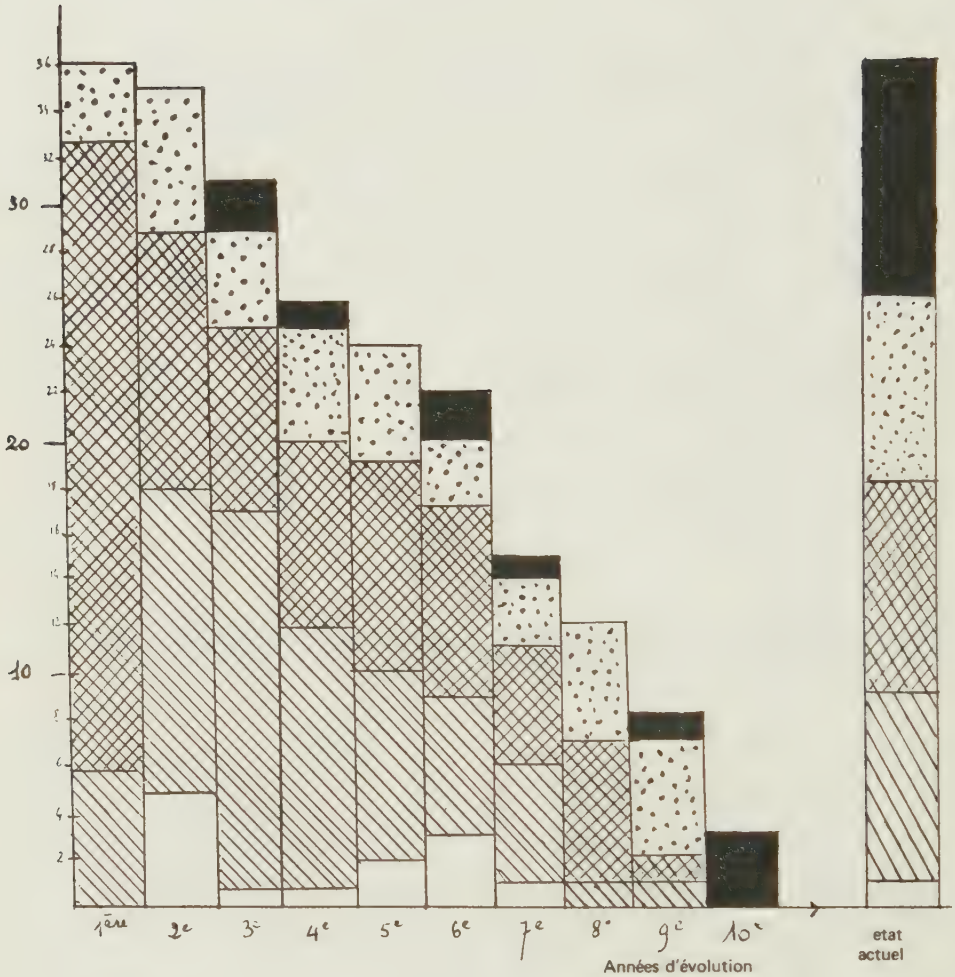


Tableau 68 -

EVOLUTION DES GLOMERULO-NEPHRITES MEMBRANO-PROLIFERATIVES

Décès

Insuffisance rénale chronique

Syndrome néphrotique

Protéinurie isolée ou hypertension artérielle

Rémission complète

En fait l'évolution est très variable puisque certains enfants sont morts d'insuffisance rénale dès la deuxième année, et que d'autres ont des fonctions rénales normales après 8 ans d'évolution.

Il nous paraît possible de grouper les malades selon trois schémas évolutifs (1).

Le premier groupe comprend 7 malades chez lesquels l'insuffisance rénale est apparue dans les 18 premiers mois. 5 malades sont morts après une survie allant de 1 an 9/12 à 4 ans 6/12.

Le deuxième groupe comprend 6 malades. L'insuffisance rénale est apparue au bout de 2 à 5 ans d'évolution ; deux d'entre eux sont morts après 6 ans et 9 ans 2/12 d'évolution.

Le troisième groupe comprend 16 malades. Chez ceux-ci, les fonctions rénales étaient encore normales après 5 ans d'évolution; quatre d'entre eux ont développé une insuffisance rénale tardive, 6 à 9 ans après le début de la maladie ; trois d'entre eux sont morts après une survie de 8 à 9 ans ; les 11 autres ont des fonctions rénales normales après une évolution allant de 5 ans à 8 ans.

Les éléments du pronostic :

L'analyse du tableau N° 69 nous permet de tirer des arguments pour établir les éléments du pronostic : les formes sévères sont caractérisées par la plus grande fréquence, au début, d'une hyperazotémie et d'un syndrome néphrotique, par l'intensité de ce syndrome néphrotique et surtout par sa persistance. Par contre les autres signes (hypertension artérielle , hématurie), la précession d'une infection focale, se rencontrent avec une égale fréquence dans tous les groupes.

La présence même d'un syndrome néphrotique semble avoir une valeur pronostique péjorative car parmi les 7 malades qui n'en ont jamais présenté, deux ont des fonctions rénales normales après 10 et 11 ans d'évolution, deux sont en rémission complète depuis plusieurs années. Les autres sont suivis depuis moins longtemps, mais aucun n'a d'insuffisance rénale.

---

(1) 6 malades, suivis depuis moins de 30 mois, sont exclus de cette étude.

	Début post-infectieux	Signes de début			Evolution			Délai d'apparition de l'insuffisance rénale.
		S. Néphrotique. franc	H. T. A.	Insuffisance rénale	S. Néphrotique permanent.	Hématurie permanente	Rémission complète	
Groupe I 7 malades	3	3	2	5	5	6	-	<18 mois
Groupe II 6 malades	1	2	1	2	4	3	-	18 mois à 5 ans
Groupe III 17 malades	7	1	5	4	4	3	6	>5 ans

TABLEAU N° 69

Pronostic lointain en fonction des symptômes cliniques, dans les glomérulonéphrites membrano - prolifératives (30 cas)

7°- Evolution et traitement:

1- Traitements utilisés :

Trois malades n'ont jamais eu qu'un traitement symptômatique.

16 malades ont reçu de la prednisone pendant une durée de un mois à un an à la dose de 2 mg/kg (6 fois), 1 mg/kg (6 fois) ou inférieure à 1 mg/kg (4 fois).

Les antipaludéens, chloroquine et hydroxychloroquine, ont été utilisés chez 6 malades, pendant une durée de 2 mois à 3 ans.

23 malades ont reçu un traitement par les immuno-dépresseurs, un mois à 2 ans (moyenne : 7 mois). 14 malades ont reçu du chlorambucil seul, 5 du chlorambucil associé, soit à la méchloréthamine (3 cas) soit à la 6-mercaptopurine (2 cas). Deux malades ont été traités par la méchloréthamine seule, deux par la 6-mercaptopurine seule.

Certains malades ont reçu successivement plusieurs traitements : corticothérapie suivie d'antipaludéens (4 cas) ou d'immuno-dépresseurs (8 cas). Un seul malade a reçu successivement les trois thérapeutiques précédentes.

Ces traitements ont été entrepris dès les 6 premiers mois de la maladie chez 16 enfants, ou plus tardivement (6 mois à plusieurs années) chez les autres.

2- Résultats immédiats :

a) La corticothérapie a été mal tolérée chez 7 malades sur 16 : elle a coïncidé avec une élévation tensionnelle parfois inquiétante, une élévation de l'azotémie et une exagération des oedèmes.

b) Les antipaludéens. Une amélioration spectaculaire, avec retour à la normale d'une azotémie de 1,40 g/l, disparition totale d'une hypertension artérielle, de la protéinurie et de l'hématurie est survenue après un traitement par l'hydroxychloroquine. La rémission complète a persisté près de 4 ans. Un syndrome néphrotique est réapparu ensuite.

Chez un autre malade l'administration de chloroquine pendant les 3 premières années de la maladie a coïncidé avec une amélioration lente et progressive des fonctions rénales.

Le traitement n'a pas modifié l'état rénal chez trois malades et n'a pas empêché la progression de l'insuffisance rénale chez le dernier.

c) Aucune rémission complète ne peut être attribuée aux immuno-dépresseurs. Leur administration a pu coïncider avec une diminution de la protéinurie (1 cas) ou avec une normalisation des fonctions rénales (2 cas) mais chez la grande majorité des sujets il n'y a aucune modification des symptômes ; parfois même une insuffisance rénale est apparue (1 cas) ou s'est majorée (4 cas) sous traitement.

d) Des rémissions complètes spontanées avant tout traitement, sont possibles (tableau N° 70) :

Evolution des symptômes	Avant traitement	Sous corticothérapie	Sous antipaludéens	Sous immudépresseurs
Rémission complète	4	-	1	-
Amélioration	5	1	1	3
Pas de modification	12	8	3	15
Aggravation	4	7	1	5
Total	25	16	6	23

TABLEAU N° 70

Evolution des glomérulonéphrites membrano-prolifératives avec ou sans traitement (45 cures thérapeutiques)

2- Résultats à distance :

Ils sont impossibles à préciser en l'absence d'une série témoin comparable. Il n'y a pas de relation évidente entre le traitement utilisé et le pronostic lointain.

VIII. - LES SYNDROMES NEPHROTIQUES DES GLOMERULONEPHRITES LOBULAIRES :

Des 18 malades biopsiés qui avaient une glomérulonéphrite lobulaire, 15 ont présenté à un moment donné un syndrome néphrotique.

1°- Age de début (tableau N° 71) :

La maladie paraît exceptionnelle dans la petite enfance. Dans notre série le plus jeune avait 4 ans, la plupart (11 sur 15) avaient plus de 10 ans. (âge moyen de début : 11 ans 5/12).

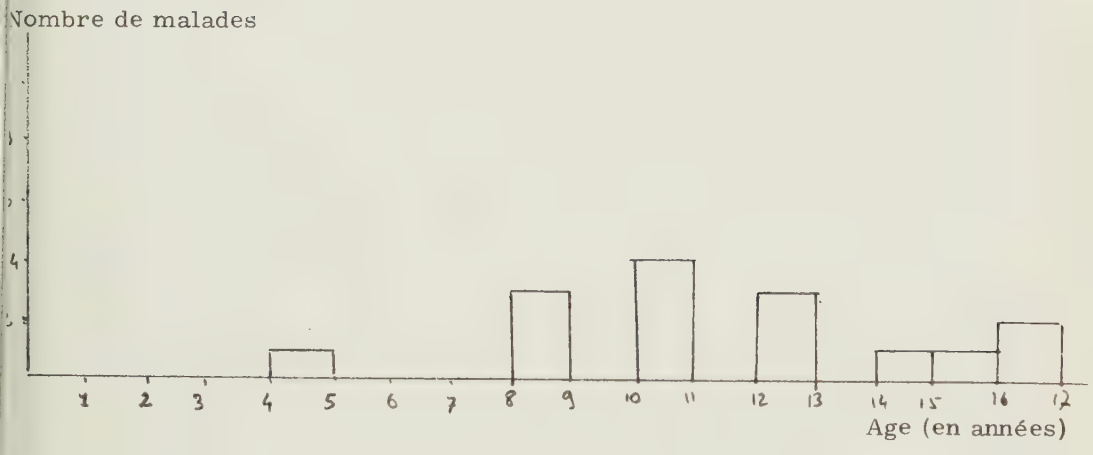


TABLEAU 71

Age de début dans les glomérulonéphrites lobulaires (15 cas)

2°- Le sexe :

La prédominance féminine est très nette : 12 filles (80%) et 3 garçons (20%).

3°- Etiologie :

Dans plus de la moitié des cas aucune cause n'a pu être incriminée.

Six fois la néphropathie a succédé à une angine: deux fois il s'agissait d'une streptococcie, les antistreptolysines étaient élevées à 750 et 1800 unités. Quatre fois leur taux était normal ou n'a pas été déterminé.

4°- Circonstances de découverte et mode de début : (Tableau N° 72)

La première anomalie qui attire l'attention peut être :

- l'apparition d'oedèmes : 5 cas.
- la survenue d'une hématurie macroscopique : 4 cas.
- la découverte d'une protéinurie par un examen d'urines fait à titre systématique ou au décours d'une angine : 6 cas.

Premier symptôme	Etiologie strepto-coccique	Début post-angineux	Pas de cause décela-ble.	Total
Oedèmes	2	2	1	5
Hématurie		1	3	4
Protéinurie		1	5	6
Total	2	4	9	15

TABLEAU N° 72

Etiologie et circonstances de découverte dans les glomérulonéphrites lobulaires (15 cas)

Chez 8 enfants, le début a été celui d'une glomérulonéphrite aiguë : brutalement sont apparus des oedèmes, une hématurie macroscopique et une hyperazotémie, ces deux dernières anomalies étant transitoires. Chez trois d'entre eux la biopsie rénale faite deux mois, quatre mois et cinq mois après le début, en plein tableau de glomérulonéphrite aiguë montrait déjà un aspect de glomérulonéphrite lobulaire. Pour ces trois malades l'absence de protéinurie avait été vérifiée dans le mois précédent le début de la néphropathie.

5°- Analyse séméiologique :

1- Les oedèmes :

Ils sont très fréquents (13 cas), mais restent modestes, le plus souvent réduits à une bouffissure palpébrale (10 cas, soit 67%), parfois plus étendus mais jamais volumineux. Présents ou non dès le début, ils sont transitoires ; deux malades seulement ont eu des oedèmes permanents (tableau N° 73).

Importance des oedèmes	Au début de la maladie.		Maximum observé au cours de l'évolution.	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
++++	0	-	0	-
+++	0	-	0	-
++	3	23%	3	20%
+	5	38,5%	10	67%
0	5	38,5%	2	13%
Non précisée	2	-	0	-

TABLEAU N° 73

Les oedèmes dans les glomérulonéphrites lobulaires (15 cas)

2- La protéinurie (Tableau N° 74) :

Elle est stable et presque toujours comprise entre 1 et 10 g /j.

La disparition de la protéinurie et des autres signes d'atteinte rénale est possible (5 cas). Elle peut survenir précocement (2 et 3 mois) ou après plusieurs années d'évolution (2 ans, 4 ans et 9 ans). Les périodes de rémission totale ne sont jamais très prolongées mais alternent souvent avec de longues périodes où seule existe une protéinurie minime de l'ordre de 0,20 à 0,30 g/j.

Importance de la protéinurie (g/j)	Chiffres observés au début de la maladie.		Chiffres maximum observés au cours de l'évolution.	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
> 10	0	-	5	33%
3 à 10	9	60%	10	67%
1 à 3	5	33%	0	-
0,10 à 1	1	7%	0	-
⩽ 0,10	0	-	0	-

TABLEAU N° 74

La protéinurie au cours des glomérulonéphrites lobulaires
(15 cas)

3- La protidémie (Tableaux N° 75 et 76) :

Les perturbations protidiques existent presque toujours dès le premier examen ; plus rarement elles apparaissent secondairement (3 cas). Elles disparaissent le plus souvent en quelques mois (13 cas).

La protidémie est rarement effondrée à moins de 40 g/l. L'albuminémie n'a jamais été trouvée inférieure à 10 g/l. Elle est comprise entre 10 et 20 g/l six fois, entre 20 et 30 g/l neuf fois.

Les alpha-2-globulines sont peu modifiées (15 à 20% des protides totaux).

Protidémie (g/l)	Chiffres observés au début de la maladie		Chiffres minimum observés au cours de l'évolution.	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
$<$ 40	0	-	3	20%
40 à 50	9	60%	8	53%
50 à 55	0	-	3	20%
55 à 60	3	20%	1	7%
$\geqslant$ 60	3	20%	0	-

TABLEAU N° 75

Le taux des protides sanguins dans les glomérulonéphrites lobulaires(15 cas)

Désordres protidiques sanguins.	Nombre de cas.	Pourcentage
Permanents	2	13%
Intermittents	1	7%
Transitoires	9	60%
D'apparition tardive.	3	20%

TABLEAU N° 76

Caractère évolutif des désordres des protides sanguins dans les glomérulonéphrites lobulaires
(15 cas)

4- Les lipides sanguins (Tableau N° 77) :

Ils s'élèvent modérément encore qu'un taux de 22 g/l ait été noté chez un malade.

Lipidémie (g/l)	Chiffres observés au début de la maladie		Chiffres maximum observés au cours de l'évolution.	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
> 20	0	-	1	7%
15 à 20	1	7%	0	-
10 à 15	2	13%	2	13%
8 à 10	7	47%	9	60%
< 8	5	33%	3	20%

TABLEAU N° 77

Les lipides sanguins dans les glomérulonéphrites lobulaires

(15 cas)

5- L'hématurie : (Tableaux 78 et 79)

a) Tous les malades ont eu à un moment donné une hématurie importante : elle a été macroscopique chez 9 malades, microscopique mais supéprieure à 100.000 hématies/mn chez les autres.

b) Elle est parfois révélatrice de la néphropathie, mais peut apparaître plus tardivement bien que rarement après un an d'évolution (un seul cas).

c) Elle a tendance a diminuer et à disparaître quand l'évolution se prolonge : une hématurie macroscopique est exceptionnelle après un an ; après 5 ans d'évolution l'hématurie est rare et peu importante (tableau N° 79).

Hématurie (hématies / mn)	Chiffres observés au début de la maladie		Chiffres maximum observés au cours de l'évolution.	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Macroscopique	6	40%	9	60%
> 100.000	3	20%	6	40%
50 à 100.000	3	20%	0	-
10.000 à 50.000	1	7%	0	-
< 10.000	2	13%	0	-

TABLEAU N° 78

L'hématurie dans les glomérulonéphrites lobulaires (15 cas)

6- Electrolytes :

La natriurie est rarement effondrée. Le taux le plus bas observé a été de 7 et 9 mEq/jour. Tous les autres malades ont gardé une natriurie supérieure à 20 mEq/jour, même lorsque le syndrome néphrotique était intense.

La natrémie et la kaliémie n'ont jamais été modifiées.

7- Numération et formule sanguines :

Une anémie est fréquente au début des glomérulonéphrites lobulaires : 9 malades avaient moins de 3 millions de globules rouges, 4 d'entre eux avaient moins de 2.500.000.

L'anémie est secondaire à une hémorragie digestive chez un enfant mais n'a pas d'autre étiologie chez les 8 autres. Elle a toujours été transitoire et s'est réparée en quelques mois ou quelques années.

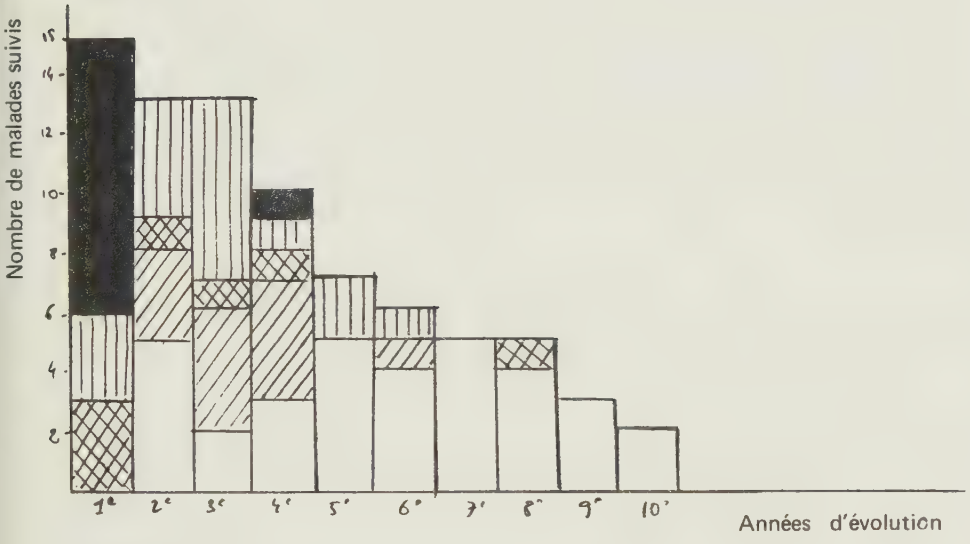


Tableau 79 -

EVOLUTION DE L'HEMATURIE DANS LES GLOMERULO-NEPHRITES LOBULAIRES
(15 cas)

Hématurie macroscopique

Hématurie > 100.000 hématies/mn

50.000 à 100.000 hématies/mn

10.000 à 50.000 hematies/mn

< 10.000 hématies/mn

8- La tension artérielle (Tableau N° 80) :

Le début de la maladie s'accompagne souvent d'une hypertension artérielle modérée (3 cas) ou franche, voisine de 160 - 100 mm Hg (5 cas).

Chez un enfant l'hypertension artérielle persiste depuis le début de la maladie soit depuis 10 ans ; bien tolérée et bien contrôlée par les hypotenseurs, elle ne s'accompagne ni d'insuffisance rénale ni de lésions du fond d'oeil. Chez tous les autres malades l'hypertension artérielle initiale a été transitoire . Une poussée tensionnelle passagère peut s'observer pendant la maladie après un épisode infectieux (2 cas) ou sous corticothérapie.

Enfin une hypertension artérielle définitive est apparue en même temps qu'une insuffisance rénale chronique chez deux malades.

Hypertension artérielle	Nombre de cas	Pourcentage
Permanente et sans insuffisance rénale.	1	7%
Initiale et transitoire	7	46%
Secondaire et durable	2	14%
Absente	5	33%

TABLEAU N° 80

Caractère évolutif de l'hypertension artérielle dans les glomérulonéphrites lobulaires (15 cas)

9- Fonctions rénales (Tableau N° 81) :

Une insuffisance rénale modérée avec azotémie comprise entre 0,40 et 1 g/l existe dès le début chez 8 malades. Chez un enfant, elle est durable et stable : l'azotémie reste comprise entre 0,50 et 0,80 g/l depuis 5 ans avec une clearance de la créatinine à 40 ml/mn/ 1,73 m2. Chez tous les autres enfants les fonctions rénales se normalisent en quelques mois. Aucune anurie initiale n'a été observée.

Une insuffisance rénale chronique est apparue après un à 2 ans dans trois cas. Elle a été mortelle chez deux d'entre eux, après une évolution totale de 4 ans et 7 ans ; le troisième a une azotémie de 0,80 g/l neuf ans ans après le début de la néphropathie.

Trois malades n'ont jamais eu d'insuffisance rénale.

Insuffisance rénale	Nombre de cas	Pourcentage
Initiale et transitoire	8	53%
Initiale et durable	1	7%
Secondaire et durable	3	20%
Absente	3	20%

TABLEAU N° 81

L'insuffisance rénale dans les glomérulonéphrites lobulaires (15 cas)

6°- Evolution et pronostic :

Le délai moyen d'observation est de 5 ans 7/12.

Actuellement (tableau N° 82) :
- 2 malades sont morts d'insuffisance rénale.
- 2 ont une insuffisance rénale chronique.
- 1 a une hypertension artérielle permanente bien tolérée depuis 10 ans.
- 1 garde un syndrome néphrotique.
- 6 ont une protéinurie isolée, supérieure à 1 gramme chez 5, de l'ordre de 0,20 g/j. chez le dernier.
- Les 3 derniers sont en rémission complète.

1- Modalités évolutives :

Trois modalités évolutives sont possibles :

a) Le syndrome néphrotique est durable (3 cas). Ces malades sont décédés ou atteints d'insuffisance rénale.

b) Le syndrome néphrotique laisse place à une protéinurie durable (7 cas). L'un a une insuffisance rénale stable depuis 5 ans, les autres ont des fonctions rénales normales bien que deux d'entre eux évoluent depuis 5 ans, et un depuis 9 ans.

c) Une rémission complète est possible (5 cas) : tous ont des fonctions rénales normales après une évolution de 3, 6 7 9 et 10 ans.

Chez deux enfants un syndrome néphrotique ou une protéinurie minime sont réapparus après plusieurs mois de rémission. Les trois autres n'ont actuellement aucune anomalie clinique ou biologique mais l'absence de document anatomique en période de rémission, la possibilité de rechutes ultérieures et le court délai d'observation (quelques mois) depuis la disparition de tout symptôme, interdisent de parler de guérison.

2- Eléments du pronostic :

a) Les signes du début :

Ni l'intensité du syndrome néphrotique, ni l'importance de l'hématurie, ni l'existence d'une hypertension artérielle ne permettent de prévoir l'évolution lointaine.

Une insuffisance rénale initiale et transitoire ne paraît pas avoir de signification pronostique. Parmi les huit malades qui ont eu au début une hyperazotémie, trois ont développé ultérieurement

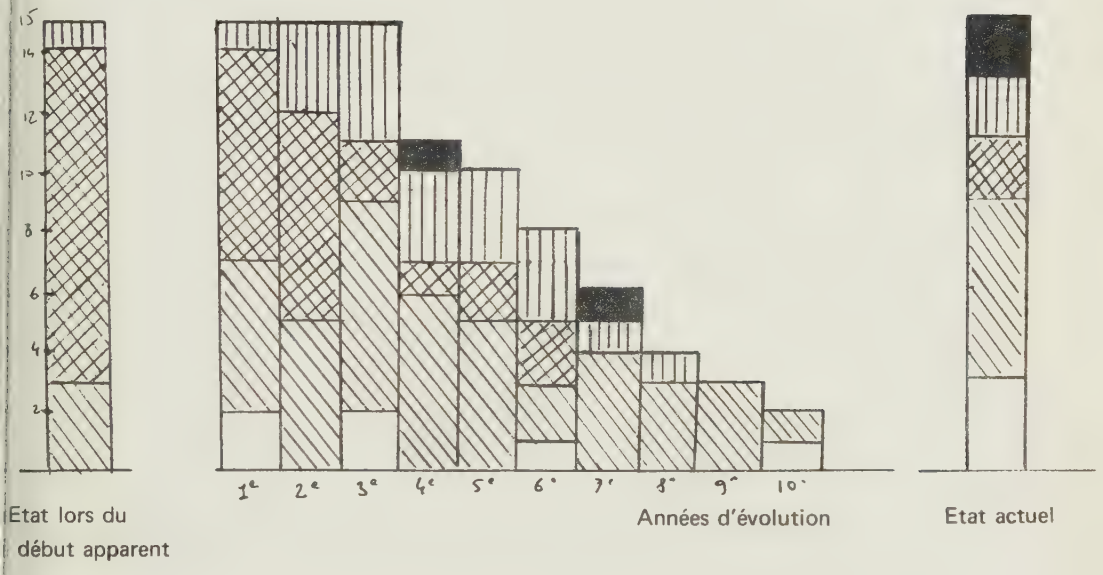


Tableau 82 - EVOLUTION DES GLOMERULO-NEPHRITES LOBULAIRES (15 cas)

une insuffisance rénale définitive. trois ont évolué vers la guérison apparente. deux ont des fonctions rénales normales après 2 et 5 ans d'évolution.

b) Pronostic lointain :

Deux faits sont à souligner :

- Tous les malades qui ont conservé un syndrome néphrotique ont une insuffisance rénale (3 cas).

- Tous ceux qui ont eu une rémission complète, quelle que soit sa durée, ont des fonctions rénales normales alors que quatre d'entre eux évoluent depuis 6 à 10 ans.

7°- Evolution et traitement :

1- Traitements utilisés :

- 5 malades n'ont reçu que des traitements symptômatiques (diurétiques ou hypotenseurs) ;

- 6 malades ont reçu de la prednisone à la dose de 1 mg/kg pendant 1 à 4 mois ; 3 sujets des antipaludéens pendant 3 mois à 1 an, 5 enfants du chlorambucil à la dose de 0,2 mg/kg pendant 5 à 18 mois.

- 3 malades ont reçu plusieurs thérapeutiques successives: prednisone puis chlorambucil (2 cas), prednisone, antipaludéens et chlorambucil chez le troisième.

La prednisone a presque toujours été administrée dès le début de la maladie. les autres médicaments l'ont été 6 mois à 3 ans plus tard.

2- Résultats immédiats :

Ils sont résumés dans le tableau N° 83.

Evolution des symptômes	Avant traitement	Sous Corticoïdes	Sous anti-paludéens	Sous immuno dépresseurs
Rémission complète	2	-	-	-
Amélioration	4	-	-	1
Pas de modification	5	2	1	3
Aggravation	1	4	2	1
Total	12	6	3	5

TABLEAU N° 83

Evolution des glomérulonéphrites lobulaires avec ou sans traitement (14 cures)

Les améliorations comprennent le retour à la normale des fonctions rénales et la diminution de la protéinurie à moins de 1 g/jour. Par aggravation on entend le développement ou la majoration de l'insuffisance rénale, l'apparition d'un syndrome néphrotique.

a) La corticothérapie n'a jamais amélioré l'état des malades.

Quatre fois sur six elle est mal tolérée, coïncidant avec l'apparition d'une hypertension artérielle et d'une hyperazotémie transitoire et une augmentation des oedèmes.

b) Aucune amélioration n'a été constatée sous antipaludéens.

c) Les immuno-dépresseurs n'ont eu d'effet favorable que dans un seul cas.

d) Chez 12 malades une période de 6 mois à plusieurs années s'est écoulée avant tout traitement. Pendant cette période, deux malades ont eu une rémission complète. Chez les autres la disparition d'une insuffisance rénale initiale et de l'hématurie est la règle.

Parmi les rémissions complètes, deux sont survenues chez des malades non traités, les autres respectivement 1, 6, et 7 ans après l'arrêt de toute thérapeutique.

3- Résultats à long terme :

Ils sont impossibles à analyser étant donné le petit nombre de malades suivis et l'absence de série comparable. Aucun traitement utilisé n'évite l'évolution vers l'insuffisance rénale. Des rémissions complètes et des évolutions prolongées sont possibles en l'absence de tout traitement.

° ° °

IX- LES SYNDROMES NEPHROTIQUES AVEC NEPHROPATHIE CHRONIQUE INCLASSABLES :

Chez 7 malades l'autopsie (5 cas) ou, la biopsie rénale (2 cas) ont montré des lésions trop évoluées pour être classées.

Ces malades comprennent trois filles et trois garçons. La maladie a commencé entre l'âge de 3 et 14 ans (4 fois avant 5 ans).

Le syndrome néphrotique est toujours franc ; il s'accompagne d'une hématurie macroscopique (2 cas) ou microscopique. Le taux d'urée sanguine et la tension artérielle sont normaux lors du premier examen.

Les corticoïdes ont toujours été inefficaces. Un seul de ces enfants a eu une rémission complète puis une rechute cortico-résistante qui a évolué vers l'insuffisance rénale. Tous les autres enfants ont conservé en permanence un syndrome néphrotique et une hématurie.

Une hémiplégie non régressive s'est installée brutalement au cours d'une poussée chez un malade ; un an plus tard, l'enfant mourait d'insuffisance rénale et l'autopsie montrait une thrombose des artères pulmonaires.

L'une de ces malades est en vie, avec des fonctions rénales normales, après avoir mené à bien une grossesse, 8 ans après le début de la néphropathie et 7 ans après la biopsie rénale.

Tous les autres malades sont morts d'insuffisance rénale majeure après une évolution globale de 9 mois à 9 ans.

L'histoire clinique de certains de ces enfants évoque un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes ayant développé une hyalinose progressive détruisant tous les glomérules.

° ° °

X. - SYNDROME NEPHROTIQUE AVEC MALADIE MICROKYSTIQUE DES REINS :

Nous en avons observé 6 cas : 4 garçons et 2 filles.

Le diagnostic a toujours été confirmé par l'autopsie.

Le début est très précoce, dans les premiers jours ou les premiers mois de la vie. L'attention peut être attirée par le volume du placenta, qui pèse 1 à 1,5 kilo dans 3 cas, par une protéinurie ou par l'apparition d'oedèmes. Les enfants atteints sont en règle des prématurés et le poids de naissance est toujours inférieur à 2.500 grammes.

Dans un cas il semble s'agir d'une maladie familiale puisque deux aînés avaient un placenta volumineux et sont morts quelques jours après la naissance. Les autres cas sont isolés, même quand la fratrie était nombreuse. Un des malades, né avec un ictère hémolytique néonatal, avait une soeur jumelle hétérozygote normale.

Le syndrome néphrotique est toujours franc : protidémie de 35 à 50 g/l, albuminémie entre 5 et 20/g/l, lipémie entre 13 et 30 g/l, sodium urinaire effondré. Une hématurie macroscopique, (2 cas) ou microscopique (1 cas) a pu être constatée. La tension artérielle et l'azotémie sont normales lors du premier examen. Il n'a pas été noté de glycosurie ou d'autre anomalie tubulaire. Tous les enfants ont eu une anémie importante, souvent inférieure à 3 millions de globules rouges/mm3 (4 cas).

Evolution :

1- Le syndrome néphrotique persiste pendant toute l'évolution ; il n'a jamais été influencé par le cortancyl ni le chlorambucil.

2- Les complications sont multiples : la période néonatale peut être troublée par des accès de cyanose (1 cas), des troubles respiratoires (1 cas), un état de mal convulsif (1 cas). Très rapidement se développe une malnutrition extrême, souvent aggravée par les infections (otites, péritonites, péricardite purulente) et des troubles digestifs ; une diarrhée profuse rebelle, est constante au cours de l'évolution.

L'autopsie a révélé dans un cas une thrombose ancienne des veines rénales.

3- L'évolution est constamment mortelle en 1 à 12 mois (4 mois en moyenne). La mort n'a jamais été le fait d'une insuffisance rénale chronique, mais est toujours survenue dans un tableau dominé par des troubles digestifs, une dénutrition avec déshydratation, une infection, parfois des troubles respiratoires.

° ° °

XI- LES SYNDROMES NEPHROTIQUES AVEC HYALINOSE INTERCAPILLAIRE DIFFUSE :

Cet aspect a été constaté sur la biopsie rénale de deux enfants. Dans les deux cas, il s'agissait d'un syndrome néphrotique congénital, hématurique, résistant à la corticothérapie et aux immunodépresseurs, mortel à l'âge de 20 mois et de 3 ans 2/12.

L'un des enfants avait un frère bien portant ; l'autre avait deux frères aînés chez lesquels un syndrome néphrotique, découvert à l'âge de 14 mois, avait été mortel en 1 mois.

° ° °

XII. - CAS PARTICULIERS :

1°- Syndrome néphrotique avec syndrome de de Toni, Debré, Fanconi :

Deux enfants ont eu au cours de l'évolution d'un syndrome néphrotique un syndrome de De Toni - Debré - Fanconi complet. Tous deux sont morts d'insuffisance rénale.

Ces deux observations ont été détaillées et commentées dans un article qui leur est consacré (90).

2°- Syndrome néphrotique et thrombose des veines rénales :

L'association d'un syndrome néphrotique et d'une thrombose des veines rénales vérifiée anatomiquement a été constatée chez quatre enfants ; chez trois d'entre eux le syndrome néphrotique était certainement primitif, et la thrombose peut être considérée comme secondaire.

Le dernier malade était un enfant de 15 mois, sans antécédent particulier. La maladie a débuté brutalement par une anurie avec des oedèmes, un syndrome néphrotique, une hématurie microscopique et une élévation modérée de la pression artérielle. Ni l'anurie ni le syndrome néphrotique n'ont été modifiés par la prednisone. Rapidement des troubles digestifs majeurs, une hyponatrémie, des convulsions, puis un collapsus mortel sont apparus. L'autopsie a montré une thrombose massive et ancienne des veines rénales.

L'existence d'une anurie immédiate et irréversible, d'une hématurie, la rapidité et la gravité de l'évolution permettent de suggérer dans ce cas une thrombose primitive des veines rénales avec syndrome néphrotique secondaire. Mais on ne peut exclure un syndrome néphrotique idiopathique primitif compliqué d'emblée par une thrombose mortelle des veines rénales.

3°- Syndrome néphrotique et néphroblastome :

Cette association a été rencontrée chez une malade : un syndrome néphrotique avec hématurie microscopique cortico-résistant d'emblée est apparu à l'âge de 18 mois. Un an plus tard on découvre un gros rein droit ; la biopsie rénale montre un néphroblastome. Après irradiation de la tumeur, on procède à l'exérèse du rein droit ; l'absence de thrombose et de compression vasculaire a été vérifiée. Après l'intervention, le syndrome néphrotique persiste sans changement.

Une insuffisance rénale progressive apparaît et l'enfant meurt 2 ans après le début de la maladie.

L'association d'un syndrome néphrotique et d'un néphroblastome a déjà été signalée chez deux enfants d'une même fratrie (112) Une coïncidence ne peut être exclue et une compression vasculaire paraît peu probable. La relation entre les deux affections demeure problématique. L'existence d'un syndrome néphrotique au cours d'un cancer viscéral quelque soit sa nature a été rappprtée et a été considérée comme un "syndrome paranéoplasique".

° ° °

SYNTHESE ET DISCUSSION

Bright (20) fut le premier, en 1836, à signaler l'association d'une protéinurie abondante, d'une hypoprotidémie et d'une hyperlipémie, avec des oedèmes d'origine rénale. Muller (80), en 1905, oppose aux "néphrites" les "néphroses", atteintes "dégénératives" du rein sans lésions glomérulaires notables. Munk (81), frappé par l'importance des dépôts lipidiques dans les tubes rénaux, puis Volhard et Fahr (105) proposent le terme de "néphrose lipoïdique".

Bientôt on fut amené à distinguer, d'après des critères purement cliniques, les néphroses, d'une part, caractérisées par l'absence d'hématurie, d'insuffisance rénale et d'hypertension artérielle, et par la possibilité de guérison ; et les néphrites avec perturbations lipido-protidiques d'autre part, qui s'accompagnent d'hématurie et évoluent vers l'insuffisance rénale. En fait cette opposition parut vite schématique, et la réalité beaucoup plus complexe.

La pratique courante de la biopsie rénale ne fait que confirmer ce point de vue, en montrant la diversité des aspects histologiques que peut recouvrir la même association de symptômes. Le terme de "syndrome néphrotique", relevant de causes et de lésions anatomiques multiples, est alors préféré à celui de "néphrose". Tous les cas où une cause précise peut être retenue sont appelés syndromes néphrotiques secondaires ; les autres sont considérés comme "idiopathiques" ou "primitifs".

A) LES SYNDROMES NEPHROTIQUES SECONDAIRES A UNE MALADIE GENERALE :

Les syndromes néphrotiques secondaires sont rares chez l'enfant (10% de nos cas) ; le pourcentage indiqué dans la littérature varie de 5 à 10 % (75, 94). Ils sont beaucoup plus souvent observés chez l'adulte, où ils représentent un tiers des syndromes néphrotiques (18, 74).

La fréquence de chaque étiologie est également différente selon l'âge. Plus de la moitié des syndromes néphrotiques secondaires de l'enfant sont survenus au cours d'un purpura rhumatoïde ; cette affection est beaucoup plus rare chez l'adulte, où les causes,

très nombreuses, sont dominées par l'amylose, le diabète, le lupus érythémateux disséminé.

B) LES SYNDROMES NEPHROTIQUES "IDIOPATHIQUES" :

Les premiers auteurs avaient été frappés par l'intégrité des glomérules observés sur les documents anatomiques des malades atteints de "néphrose" ; plus tard Ellis (37), Bell (10) et Allen (3) introduisaient la notion de lésions glomérulaires responsables du syndrome néphrotique idiopathique. Pour Ellis c'était la glomérulonéphrite type II, groupant toutes les affections caractérisées par un épaississement des parois des capillaires glomérulaires. Pour Bell et Allen il existait deux types principaux d'atteinte glomérulaire : la glomérulonéphrite lobulaire, et la glomérulonéphrite membraneuse, dont les lésions étaient moins évidentes (" les obvious ') chez l'enfant que chez l'adulte.

La microscopie électronique appliquée à l'étude des biopsies rénales devait cependant modifier considérablement ces conceptions et révéler que le nom de glomérulonéphrite membraneuse couvrait deux entités anatomiques différentes : l'une caractérisée par des glomérules peu modifiés en microscopie optique, mais où l'examen en microscopie électronique mettait en évidence une fusion des pieds des podocytes (39) ; l'autre caractérisée par des dépôts anormaux épaississant réellement la paroi des capillaires glomérulaires (12).

Ultérieurement on démontrait d'une part que la fusion des pédicelles n'était pas une lésion spécifique mais était le témoin d'une protéinurie abondante et disparaissait avec elle (103) ; d'autre part qu'il convenait de distinguer dans le groupe des glomérulonéphrites membraneuses (12) :

- celles qui ne s'accompagnaient pas de prolifération endocapillaire et où l'épaississement des parois des capillaires glomérulaires était dû à un dépôt anormal siégeant sur le versant épithélial de la membrane basale (12, 27, 50). C'est ce qu'il est actuellement convenu d'appeler la glomérulonéphrite "extra-membraneuse" (12, 50) ou "membranous nephropathy" (27, 55).

- celles qui s'accompagnaient de prolifération endocapillaire et où l'épaississement des parois des capillaires glomérulaires était dû à des dépôts siégeant le plus souvent sur le versant endothélial de la membrane basale, mais aussi dans la membrane basale elle-même (11). C'est ce qu'il convient d'appeler les glomérulonéphrites membrano-prolifératives et lobulaires.

I- LES SYNDROMES NEPHROTIQUES AVEC LESIONS GLOMERULAIRES MINIMES :

Ainsi, dans un grand nombre de syndromes néphrotiques manque actuellement tout substratum anatomique. Ce sont les syndromes néphrotiques avec "lésions glomérulaires minimes" ; ils sont définis par la coexistence d'un syndrome néphrotique et d'un rein normal en microscopie optique.

Cette variété est celle qui répond le mieux à la néphrose des anciens auteurs, mais les critères purement cliniques utilisés pour définir cette dernière rend toute comparaison illusoire. Quant aux études de quelque importance qui comportent une définition anatomique, elles sont peu nombreuses, et elles rassemblent toujours les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes et focales.

1°- Circonstances de survenue :

La maladie peut se voir à tout âge et constitue 20 à 35% des syndromes néphrotiques observés dans les hôpitaux d'adultes (18, 21, 33, 54, 74). Plus fréquente chez l'enfant et surtout dans le jeune âge, elle représente 48% des syndromes néphrotiques idiopathiques que nous avons étudiés, et les deux tiers des cas survenus avant l'âge de 5 ans. La proportion réelle est peut-être plus importante que ne l'indique le recrutement d'un service spécialisé.

La prédominance masculine est retrouvée à tout âge (5, 33, 40, 75, 76).

Le plus souvent "primitif", le syndrome néphrotique peut apparaître après un épisode infectieux que sa banalité, son inconstance, son caractère non spécifique interdisent de considérer comme responsable de la maladie, bien qu'il puisse favoriser une poussée évolutive ; les vaccinations retrouvées avant le début dans 9% de nos cas (5% pour Metcoff) (75) jouent probablement le même rôle.

La fréquence des antécédents allergiques a été parfois soulignée (6) parfois niée (40, 75). Nos données sont insuffisantes pour discuter leur incidence.

2°- Séméiologie :

1- Le syndrome néphrotique :

Il apparaît toujours très rapidement ; nous n'avons jamais observé une longue période de protéinurie isolée préalable, contrai-

rement à d'autres auteurs (6). Il est toujours franc et complet. Les oedèmes sont pratiquement constants, parfois très importants avec ascite et anasarque. La protéinurie, supérieure à 150 mg/kg/j, peut atteindre des taux de 0,5 à 1 g/kg/j (54).

Son analyse faite chez un petit nombre de malades, confirme la forte proportion d'albumine retrouvée par d'autres et son caractère hautement sélectif (22, 58). La baisse des protides totaux et de l'albuminémie, l'élévation des alpha-2-globulines et de la lipémie sont toujours indiscutables. Lors des poussées la natriurèse est effondrée (92).

2- Signes associés :

Le syndrome néphrotique avec lésions glomérulaires minimes est souvent identifié au syndrome néphrotique "pur", sans hématurie, hypertension artérielle ni insuffisance rénale. De fait l'hématurie est inconstante et une élimination supérieure à 10.000 hématies/mn n'existe que dans un tiers des cas (6, 33, 54). Elle est le plus souvent discrète et transitoire. Cependant une hématurie importante, voire macroscopique n'est pas impossible.

L'hypertension au début est effectivement exceptionnelle (5% de nos cas)et se voit surtout chez le petit enfant. Par contre une élévation de l'urée sanguine est assez fréquente. Elle coïncide avec une période oligo-anurique , et régresse avec elle. Elle n'a jamais été alarmante chez nos malades mais d'autres auteurs ont été conduits à faire des épurations extra-rénales (23, 25), sans que le pronostic ultérieur soit moins favorable.

On sait que le complément sérique reste normal dans ce type de néphropathie (32, 46) mais son taux n'a pas été déterminé chez les malades étudiés ici.

3°- Action de la corticothérapie :

Un traitement de 2 mg/kg/j de prednisone lors de la première poussée entraîne 67% de rémissions complètes, 24% de rémissions partielles, 10% des malades ne sont en rien améliorés.

Ces résultats concordent avec la plupart des statistiques de l'enfant (5, 29, 30, 75, 102). Ils sont en règle moins bons chez l'adulte dont la moitié seulement des syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes sont cortico-sensibles (6, 18, 21, 57, 74).

La guérison d'un malade initialement cortico-résistant ou, à l'opposé, l'apparition d'une résistance chez un malade initialement cortico-sensible sont possibles mais rares.

Malgré la possibilité des rémissions spontanées, la réalité d'action de la corticothérapie paraît indiscutable : la rapidité de l'amélioration, sa régularité lors des rechutes, la possibilité d'une cortico-dépendance plaident en sa faveur. Black (17), comparant deux séries tirées au sort, conclut à la plus grande fréquence des rémissions chez les malades traités.

Mais il ne s'agit pas de guérison et des rechutes sont fréquentes. Il est difficile :de préciser si le pronostic lointain a été modifié, les statistiques antérieures à la corticothérapie ne comportant pas de document anatomique. On peut penser qu'en diminuant la durée des poussées, le traitement, non seulement apporte une amélioration fonctionnelle précieuse, mais diminue les risques de complications autres que l'insuffisance rénale.

4°- Les immuno-dépresseurs :

Utilisés chez 72 malades ils ont provoqué une rémission complète supérieure à un an chez 80% d'entre eux. Cette impression optimiste sur leur efficacité immédiate est en général partagée (31, 38, 48, 61, 78, 79, 95, 107). Bien qu'ils soient surtout actifs dans les syndromes néphrotiques cortico-sensibles, que des rechutes soient possibles, que leur influence sur le pronostic lointain ne puisse être précisée.

5°- Les complications :

1- Avant l'emploi des antibiotiques, 50% des syndromes néphrotiques de l'enfant mourraient de complications infectieuses (5, 30), celles-ci, nettement moins fréquentes et moins graves à l'heure actuelle, restent possibles et peuvent entraîner la mort (2 cas de notre série).

Une cortico-résistance transitoire a pu leur être attribuée (70, 97). L'infection urinaire est fréquente quand on la recherche par des examens systématiques mais a rarement une traduction clinique. (7, 97).

2- Les complications vasculaires paraissent actuellement les plus redoutables.

Les thromboses peuvent laisser de lourdes séquelles (hémiplégie)ou entraîner la mort. La thrombose des artères pulmonaires a été signalée à plusieurs reprises (19, 51, 64, 65, 87, 102) de même qu'une thrombose des veines rénales ou de la veine cave inférieure (19, 65).
Elles sont peut-être favorisées par certaines anomalies de l'hémostase : élévation du taux des plaquettes, du fibrinogène, des facteurs V et VIII (59) : le rôle de la corticothérapie a été discuté (65).

Les collapsus peuvent survenir au début d'une poussée lors de la constitution des oedèmes ; l'hypovolémie est habituelle et peut se traduire par un choc sévère (62, III). Il peut aussi être favorisé par une déshydratation due à une diarrhée ou parfois à une crise diurétique due au traitement.

Une mort subite est survenue dans 3 cas (19, 85).

3- Les complications digestives comportent des crises douloureuses abdominales mal expliquées et une diarrhée qui peut entraîner des désordres hydro-électrolytiques difficiles à corriger ; cette diarrhée semble s'accompagner d'une fuite intestinale de protéines (92).

4- Les complications thérapeutiques ne sont pas à négliger, en particulier : retard de croissance, ostéoporose, amyotrophie de la corticothérapie. (71).

6°- Pronostic :

Le pronostic est relativement favorable puisque avec un recul moyen de 4 ans 9/12, la mortalité est de 5,5%, et que les deux tiers des malades sont en rémission complète depuis plus d'un an.

- 9 malades sur 10 sont morts de complications en dehors de toute insuffisance rénale ; un seul enfant a développé une insuffisance rénale chronique. Ce pourcentage est très inférieur à celui d'autres statistiques (5, 30, 29, 85). Mais notre série ne compte que les malades pour lesquels tous les documents anatomiques que nous possédons montrent des lésions glomérulaires minimes. Quand un deuxième document a montré un autre aspect, les malades sont étudiés avec le groupe lésionnel correspondant.

Si nous envisageons les 185 enfants dont le syndrome néphrotique ne s'accompagnait d'aucune altération glomérulaire lors du premier examen anatomique, 1,5% d'entre eux (3 sujets) sont morts d'insuffisance rénale. Si on y ajoute les malades présentant, dès le premier examen, des lésions qui sont selon toute probabilité, des aspects évolutifs des syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes, (hyalinoses focales, certaines glomérulonéphrites chroniques(inclassables)les syndromes néphrotiques avec syndrome de De Toni - Debré - Fanconi) le taux de mortalité par insuffisance rénale est beaucoup plus important (10%).

Certains éléments ont une signification péjorative : le jeune âge du début, la cortico-résistance initiale totale, l'existence d'une hématurie. Par contre la cortico-sensibilité au début est de bon pronostic (67). Une rémission complète de plus de 2 ans équivaut à une guérison ; si des rechutes éloignées sont possibles (8, 96, 102), elles sont d'ordinaire régressives. Les "guérisons" sont surtout fré-

quentes après une poussée unique (102).

7°- Problèmes posés par les syndromes néphrotiques avec lésions tubulo-interstitielles contrastant avec l'intégrité glomérulaire (9 cas) :

Ces malades se distinguent par la fréquence de l'hématurie (78%) d'une cortico-résistance initiale (6 cas), d'une anémie, et de complications sévères en particulier de collapsus vasculaire intense et prolongé (4 cas).

L'interprétation de ces lésions n'est pas claire :

- Le rôle d'une infection urinaire peut être discuté, mais elle n'est ni constante, ni durable et l'analyse histologique ne montre pas d'infiltrats inflammatoires évoquant une pyélonéphrite chronique.

- L'aspect anatomique n'est pas non plus celui d'une néphropathie tubulaire aiguë ou d'un "rein de choc" - il pourrait suggérer une thrombose des veines rénales mais celle-ci n'a jamais été démontrée.

- Il n'est pas impossible que dans certains cas des lésions focales non révélées par la biopsie rénale soient responsables des lésions tubulo-interstitielles : en effet des anomalies tubulaires identiques accompagnent les hyalinoses focales étendues et importantes.

° ° °

II- LES SYNDROMES NEPHROTIQUES AVEC HYALINOSE SEGMENTAIRE ET FOCALE DES GLOMERULES (30 cas) :

La maladie survient surtout avant l'âge de 5 ans (60%) et chez les garçons (deux tiers des cas). Le syndrome néphrotique peut apparaître de façon inopinée, après un épisode infectieux non spécifique, après une vaccination - il est toujours précoce - complet et particulièrement intense.

Une hématurie a été notée dans 21 cas (70%) ; parfois importante, rarement macroscopique (2 cas) elle peut être transitoire (6 cas) ou durable (15 cas). La tension artérielle est en règle normale au début, l'urée sanguine peut être élevée.

Certains sont cortico-sensibles de façon totale (5 cas) ou partielle (5 cas) mais cortico-dépendants - La majorité sont cortico-résistants (20 cas). Les immuno-dépresseurs peuvent entraîner une amélioration.

L'évolution est sévère : outre les complications infectieuses, vasculaires, digestives qui peuvent entraîner la mort, une insuffisance rénale :est apparue chez 12 enfants (40%). Ces derniers étaient tous cortico-résistants, presque tous avaient une hématurie.

Les lésions de hyalinose segmentaire et focale ont été décrites dans plusieurs publications, sous des appellations différentes.Rich (86) la décrit sur le rein d'autopsie de 20 malades, d'autres la retrouvent sur des biopsies rénales (6,14, 50, 68, 69), mais les allusions aux cas cliniques sont exceptionnels (6, 14, 49) : ils sont en règle étudiés avec les syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires minimes.

La signification de ces lésions a été discutée en détail par Madame Gubler (49). Trois hypothèses peuvent être soulevées :

1°) La corticothérapie prolongée a été incriminée (60) mais les lésions peuvent se voir en dehors de tout traitement.

2°) Il peut s'agir d'une entité anatomo-clinique : un grand nombre de malades sont particuliers par l'intensité du syndrome néphrotique, l'hématurie, la cortico-résistance, l'évolution vers l'insuffisance rénale - les lésions de hyalinose segmentaire peuvent exister très précocement (14, 15, 49) ; elles sont localisées au début à la jonction cortico-médullaire et veut passer inaperçue sur un prélèvement biopsique trop superficiel.

3°) L'argument principal qui tend à en faire un aspect évo-

lutif des syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes est l'apparition de ces lésions sur un rein initialement normal - et leur caractère progressif (14, 49, 69). Nous discuterons plus loin les arguments cliniques qui viennent étayer cette hypothèse, la plus communément admise (6, 69).

° ° °

III- LES SYNDROMES NEPHROTIQUES AVEC HYALINOSE GLOBALE ET FOCALE DES GLOMERULES :

Ils prédominent chez le jeune garçon, se caractérisent par un syndrome néphrotique précoce, complet, intense qui peut être cortico-sensible et évoluer par poussées successives, mais est souvent cortico-résistant et s'accompagne d'une hématurie dans 57% des cas.

Cet aspect lésionnel a été exclusivement rencontré au cours de syndromes néphrotiques évoluant depuis plusieurs années.

L'évolution est très prolongée mais le pronostic lointain est relativement sévère (43%) d'évolutions défavorables pour un délai d'observation moyen de(10 ans 2/12).

Les problèmes posés par ces malades et les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes sont les mêmes que ceux envisagés avec les lésions de hyalinose segmentaire et focale (49).

° ° °

IV- LES SYNDROMES NEPHROTIQUES DES GLOMERULONEPHRITES AVEC DEPOTS EXTRA-MEMBRANEUX :

Longtemps comprises dans les glomérulonéphrites "membraneuses" les glomérulonéphrites avec dépôts extra-membraneux forment une entité anatomique très particulière que la microscopie électronique et l'immunofluorescence ont permis d'individualiser parfaitement (12, 13, 16, 24).

Elles sont souvent considérées comme l'apanage de l'adulte (13, 98, 99) ; cependant depuis le premier cas publié chez un enfant de 10 mois par le professeur Royer et Madame Habib (93), plusieurs auteurs ont fait état de leur possibilité dans le jeune âge (24, 35, 85). Mais nous avons observé 39 cas, dont 36 avec syndrome néphrotique soit 10% des syndromes néphrotiques idiopathiques ; chez l'adulte les pourcentages indiqués varient de 12 à 20% (6, 33, 54, 74). Il semble que la maladie puisse se voir également à tout âge.

La prédominance masculine que nous avons observée paraît moindre chez l'adulte (6, 34, 35, 99).

L'existence d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse au cours d'un lupus érythémateux disséminé (13, 26, 35, 47), d'un syndrome de Gougerot -Sjogren (6), d'une sarcoïdose (63) ou son association à une thrombose des veines rénales (88 , 101), sont bien connues ; nous n'avons jamais retrouvé de telles étiologies. Cependant trois fois la glomérulonéphrite extra-membraneuse a été découverte au cours d'une affection polyviscérale n'évoquant aucun diagnostic précis. La fréquence d'un syndrome polyarticulaire (5 de nos cas) au cours de la maladie a parfois été signalée (34, 99).

Le début est insidieux et la néphropathie est souvent découverte par un examen systématique - Le syndrome néphrotique est très fréquent (24, 26, 34, 35, 85, 99) ; il peut ne pas être présent d'emblée ; son intensité est variable mais des oedèmes envahissant les séreuses ou une albuminémie inférieure à 10/1 sont exceptionnels - Une hématurie, plus souvent microscopique (70%) que macroscopique (20%) existe dans la majorité des cas - La tension artérielle et l'urée sanguine sont presque toujours normales au début. Le complément sérique est normal (32).

Une insuffisance rénale progressive est apparue chez 5 de nos malades (16% des cas) - sa fréquence est difficile à juger : 1 cas mortel sur 53 pour Ducrot (34), 6 sur 17 pour Pollak, (85) 50% pour

Spargo et Abrams (1, 99). Un syndrome néphrotique permanent paraît un élément de mauvais pronostic (85).

Plus souvent l'évolution est prolongée : le syndrome néphrotique et l'hématurie tendent à disparaître (34) et seule persiste une protéinurie peu abondante ; mais les anomalies histologiques persistent ou s'aggravent. (1, 14, 34, 99).

Des rémissions complètes sont également possibles. (1, 6, 34). Elles peuvent être suivies de rechutes ou persister pendant des années : récemment Lagrue et Bariéty ont trouvé chez 2 malades en rémission depuis 2 et 5 ans, une disparition presque totale des dépôts (9) ; Spargo note leur diminution chez 1 malade après 2 ans de rémission (99).

La possibilité de rémissions spontanées, l'évolution capricieuse de la maladie permettent difficilement d'apprécier l'effet des thérapeutiques. La corticothérapie semble inefficace (1, 26, 34, 35, 99), parfois nuisible (84, 99). L'action des immuno-suppresseurs est également discutable (26).

° ° °

V- LES SYNDROMES NEPHROTIQUES AVEC PROLIFERATION ENDOCAPILLAIRE PURE (21 CAS)

Une prolifération endocapillaire isolée est chez l'enfant le témoin habituel d'une glomérulonéphrite aiguë bénigne qui guérit en quelques mois (91).

Certains syndromes néphrotiques avec prolifération endocapillaire pure appartiennent sûrement à cette catégorie : le début est brutal, avec hématurie, souvent hypertension artérielle et insuffisance rénale ; le syndrome néphrotique est discret et transitoire ; la guérison est acquise en 3 à 24 mois.

D'autres observations sont très différentes par l'évolution prolongée pouvant aboutir à une insuffisance rénale chronique. Les néphrologues d'adultes admettent parfois la possibilité de glomérulonéphrite chronique avec prolifération endocapillaire pure persistante (54). Cependant, certains arguments nous incitent plutôt à rapprocher ces observations des syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes : la ressemblance clinique est grande (intensité du syndrome néphrotique, possibilité de rémissions suivies de rechutes cortico-sensibles) ; surtout une deuxième biopsie rénale faite chez trois malades alors que le syndrome néphrotique persistait montre l'absence d'anomalies. Dans ce cas l'existence d'une prolifération paraît avoir une signification fâcheuse, puisque le pourcentage de cortico-résistance et d'insuffisance rénale est plus grand qu'il n'est habituel dans les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes.

Ainsi l'existence d'une prolifération endocapillaire isolée a une signification très différente selon le contexte clinique :

- Le pronostic est favorable si certains éléments (mode de début, présence d'une hématurie macroscopique, d'une hyperazotémie sans oedèmes importants, discrétion du syndrome néphrotique) évoquent une glomérulonéphrite aiguë.

- Le pronostic est réservé si l'hypothèse d'une "néphrose" est plus vraisemblable : prolifération existant sur les biopsies rénales faites plus de 6 mois après le début de la maladie, syndrome néphrotique intense et persistant... Cependant ce groupe peut comprendre des formes bénignes, et il n'est pas toujours facile de distinguer les deux variétés.

VI- LES SYNDROMES NEPHROTIQUES AVEC PROLIFERATION ENDO ET EXTRACAPILLAIRE (20 CAS) :

Nous avons été amenés à distinguer trois types de malades selon l'intensité et la diffusion de la prolifération extracapillaire. Ces trois groupes sont très différents sur le plan clinique et évolutif :

Dans le type I, le syndrome néphrotique est rare, à peine ébauché, et disparaît rapidement ; la néphropathie guérit en quelques mois.

Dans le type II, le syndrome néphrotique, s'il est à peine plus fréquent, est plus intense et plus durable. La guérison est possible, mais une protéinurie isolée peut persister.

Dans le type III le syndrome néphrotique est habituel, souvent intense, encore que ceci soit contesté (54). Le pronostic est fatal, une insuffisance rénale entraîne la mort en quelques mois.

Ainsi le caractère du syndrome néphrotique, sa présence, son intensité, ont une valeur pronostique.

° ° °

VII- LES SYNDROMES NEPHROTIQUES DES GLOMERULONEPHRITES MEMBRANO-PROLIFERATIVES (36 CAS) :

Elles sont rares chez les jeunes enfants, prédominent chez l'adolescent et l'adulte jeune, et atteignent également les deux sexes (54, 93).

Le début peut être celui d'une glomérulonéphrite aiguë (50, 55), mais les lésions de glomérulonéphrite membrano-proliférative existent dès les premières semaines et persistent pendant toute l'évolution (14, 84). Le syndrome néphrotique y est inconstant mais très fréquent (36 cas sur 43). Il est en règle présent dès le début de la maladie et tend à disparaître ensuite, mais il apparaît parfois secondairement. Il peut être franc, mais des oedèmes des séreuses, une albuminémie inférieure à 10 g/l, sont exceptionnels. La protéinurie est très peu sélective (22, 58, 109). L'hématurie est habituelle, microscopique (59%) des cas ou macroscopique (33%) des cas. (54). L'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale qui accompagnent parfois le début sont presque toujours transitoires. Très peu de malades ont eu un dosage du complément sérique, mais on sait qu'il est diminué dans ce type de néphropathie. (46, 108).

L'évolution est sévère puisqu'une insuffisance rénale chronique s'est développée chez 47% des sujets : elle peut exister d'emblée ou apparaître plus de 8 ans après le début. Des rémissions complètes sont rarement signalées (43) ; nous en avons observé 6 cas, qui ont duré de quelques mois à 4 ans ; les rechutes semblent la règle et la disparition des lésions n'a jamais été constatée (43). Elles sont survenues indépendamment de tout traitement chez les malades dont l'évolution a été la moins sévère.

La corticothérapie est non seulement inefficace (17, 21, 45, 54) mais souvent mal tolérée (17, 56). Les résultats des traitements par les immuno-dépresseurs sont diversement appréciés : les rémissions complètes sont exceptionnelles, des améliorations sont possibles (2, 43, 45, 61, 77, 109). En réalité leur action immédiate nous paraît discutable (2, 43, 76, 106) ; leur action sur le pronostic lointain reste indéterminée.

° ° °

VIII- LES SYNDROMES NEPHROTIQUES DES GLOMERULONEPHRITES LOBULAIRES (15 CAS) :

La glomérulonéphrite lobulaire a été décrite par Allen (3) qui la considère comme un aspect évolutif des glomérulonéphrites "membraneuses". En fait, l'aspect anatomique caractéristique peut exister très précocement et persister pendant toute la maladie(14,50). Comme les autres glomérulonéphrites prolifératives, elle est surtout fréquente chez le grand enfant, l'adolescent, et l'adulte jeune (4, 55). La nette prédominance féminine (80%) que nous avons observée, n'est pas retrouvée ailleurs (4, 55, 93).

Le début peut être insidieux ou correspondre à une glomérulonéphrite aiguë, post-infectieuse ou idiopathique (55).
Le syndrome néphrotique est inconstant : 15 cas sur 18 dans notre série, 16 sur 22 dans celle d'Anagnostopoulos (4). Il est rarement très intense. Il est en général précoce et disparaît ultérieurement mais peut n'apparaître qu'après plusieurs années d'évolution. La protéinurie est de type non sélectif (22, 58 , 109), le complément sérique est diminué (46, 108). L'hématurie est constante, souvent macroscopique (9 cas) ou supérieure à 100.000 hématies/mn au début ; elle diminue ultérieurement (4). Une hypertension artérielle est une insuffisance rénale initiale sont souvent régressives.

L'évolution peut se faire vers l'insuffisance rénale chronique (4 cas) ; elle est souvent très prolongée et certains malades suivis depuis plus de 10 ans ont des fonctions rénales normales. Des rémissions complètes sont possibles (4), parfois suivies de rechutes : une guérison définitive est peu probable, d'autant que les lésions persistent (4, 14).

La cortico-résistance est habituelle (4,17,56). Les immunodépresseurs coïncident parfois avec une amélioration (2, 61, 106) mais la possibilité de rémissions partielles ou complètes spontanées rend difficile l'appréciation des résultats thérapeutiques.

° ° °

IX - LES SYNDROMES NEPHROTIQUES CONGENITAUX INFANTILES ET FAMILIAUX

I- DEFINITION :

Les syndromes néphrotiques congénitaux sont ceux qui sont présents dès la naissance, les "infantiles" apparaissent dans la première année de la vie, les syndromes néphrotiques familiaux enfin atteignent plusieurs membres d'une même famille.

Ces trois types ne peuvent être totalement dissociés les uns des autres :

1- Un syndrome néphrotique certainement congénital peut n'attirer l'attention qu'au bout de quelques mois, et apparaître comme un syndrome néphrotique infantile.

2- Les syndromes néphrotiques familiaux peuvent être congénitaux, infantiles ou tardifs et les trois types peuvent coexister dans une même famille.

3- Aucun de ces groupes ne représente une entité : ils peuvent recouvrir des aspects anatomiques et évolutifs différents.

° ° °

II- LES SYNDROMES NEPHROTIQUES CONGENITAUX :

Nous appellerons ainsi ceux qui sont décelés dès les 3 premiers mois de la vie.

L'aspect anatomique est loin d'être univoque. Nous en avons observé 3 types (tableau N° 84).

Aspect histologique	Nombre de cas	Caractère familial	Décès	Age moyen de survie
Hyalinose segmentaire et focale	1	1	1	8 ans
Reins microkystiques	6	1	6	4 mois
Hyalinose intercapillaire diffuse	2	1	2	2 ans
Total	9	3	9	11 mois

TABLEAU N° 84

Aspects histologiques rencontrés au cours des syndromes néphrotiques congénitaux (9 cas)

1- La maladie microkystique des reins a été décrite par Eiben (36) puis, en micro-dissection de néphron par Oliver (83). La maladie est toujours congénitale ; le syndrome néphrotique existe dès la naissance ou est découvert dans les premiers mois de la vie ; le placenta est souvent volumineux, la prématurité est habituelle. L'évolution est rapidement fatale, plus du fait de complications (infection, dénutrition, troubles digestifs) que du fait de l'insuffisance ré-

nale : celle-ci est cependant constante si l'évolution se prolonge.

La maladie microkystique représente l'aspect anatomique le plus fréquent dans les syndromes néphrotiques congénitaux. Ceux-ci sont relativement rares en France, et semblent surtout fréquents en Finlande où la majorité des cas ont été décrits (52, 53), et où l'étude génétique (82), a permis de conclure à une tare familiale de transmission autosomique récessive.

2- Les deux cas de syndrome néphrotique avec hyalinose intercapillaire diffuse que nous avons observés ont un début très précoce. Mais chez l'un d'entre eux, si la protéinurie existait dès la naissance, elle est restée intermittente jusqu'à l'âge de 2 ans où le syndrome néphrotique est apparu : il est possible que chez les deux frères aînés dont le syndrome néphrotique a été découvert à l'âge de 14 mois, la néphropathie ait eu en réalité un début plus précoce.

3- Les lésions de hyalinose segmentaire et focale (1 cas) ne sont pas spécifiques du jeune âge, et ce malade a été étudié avec les autres syndromes néphrotiques de ce type : il s'agissait d'un syndrome néphrotique familial, qui a évolué vers la mort en 8 ans.

Quelque soit l'aspect histologique, les syndromes néphrotiques congénitaux se caractérisent par : (73, 89, 110).

- la résistance absolue aux traitements utilisés.
- la gravité du pronostic : tous ont eu une évolution mortelle.
- la fréquence d'une atteinte familiale.

° ° °

III- LES SYNDROMES NEPHROTIQUES INFANTILES (13 CAS):

Ce sont ceux qui sont apparus entre 3 et 12 mois.

Les aspects anatomiques sont nombreux (89, 92, 110). Aucun n'est spécifique de cette période de la vie (tableau N° 85).

Aspect histologique	Nombre de cas	Nombre de cas familiaux	Décès	Guérison
Prolifération endocapillaire pure	1	-	-	1
Glomérulonéphrite extramembraneuse	3	-	1	-
Hyalinose focale et totale glomérulaire	1	-	1	-
Lésions glomérulaires minimes	8	2	3	3
Total	13	2	5	4

TABLEAU N° 85

Les syndromes néphrotiques "infantiles"

1- Un enfant avait une prolifération endocapillaire isolée(41).

On sait la rareté des glomérulonéphrites prolifératives dans les premiers mois de la vie ; d'autre part nous avons vu que certains syndromes néphrotiques qui ont cet aspect anatomique semblent appartenir à la même entité que le syndrome néphrotique avec lésions glo-

mérulaires minimes ; cette hypothèse nous paraît probable dans ce cas.

2- Trois enfants avaient une glomérulonéphrite à dépôts extra-membraneux. Un seul a eu une évolution un peu particulière par l'existence d'un syndrome d'insuffisance tubulaire qui a précédé l'apparition d'une insuffisance rénale globale.

3- Un enfant a une fibrose focale et totale des glomérules - aspect qui peut être considéré comme une évolution des syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires minimes (voir p. 160).

4- Huit ont des glomérules optiquement normaux.

Ainsi la majorité des syndromes néphrotiques infantiles est représentée par les "néphroses" avec lésions glomérulaires minimes ou focales.

Ils comprennent 7 garçons et 2 filles.

Chez deux enfants il s'agit d'un syndrome néphrotique familial : la première fratrie comporte 3 frères atteints à des âges différents (2 ans, 5 mois, et dès la naissance : chez ce dernier un placenta volumineux évoque une maladie microkystique des reins mais il n'y a pas eu d'examen anatomique) ; la deuxième fratrie comporte deux soeurs;toutes deux ont un syndrome néphrotique précoce, des anomalies du faciès et de la denture, un retard psychomoteur.

Une autre enfant a également des anomalies du faciès et de la denture, associées à un retard statural considérable ; un dernier enfant a une cardiopathie congénitale.

Ces syndromes néphrotiques infantiles avec lésions glomérulaires minimes ou focales présentent quelques particularités :

- la fréquence d'une hypertension artérielle au début (3 cas) ou pendant l'évolution (5 cas), et d'une hématurie microscopique (5 cas).

- la possibilité de malformations associées (42).

- la fréquence et la gravité des complications : infections cutanées (4 cas) ou urinaires (2 cas), pneumopathie morbilleuse mortelle ; troubles digestifs avec désordres hydroélectrolytiques (4 cas) ; thrombose (embolie pulmonaire puis thrombose cérébrale chez un enfant, thrombose des veines rénales chez un autre).

- la cortico-résistance est habituelle (92, 110) ; aucun n'a eu sous traitement de rémission rapide comme il est habituel dans

les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes. Cependant trois enfants ont eu une rémission au bout de 6 mois à 2 ans de maladie. Les autres ont gardé un syndrome néphrotique permanent malgré les corticoïdes et les immuno-dépresseurs.

- le pronostic est sévère (110) : 4 enfants sont morts, d'insuffisance rénale (2 cas) ou d'autres complications ; deux ont un syndrome néphrotique évolutif. La guérison est cependant possible puisque trois enfants sont en rémission complète, dont un depuis 7 ans.

° ° °

IV- LES SYNDROMES NEPHROTIQUES FAMILIAUX (Tableau N° 86) :

Nous en avons observé 10 cas répartis dans 8 familles.

- 5 d'entre eux ont eu un début précoce : 4 ont eu une évolution rapidement mortelle ; le dernier garde un syndrome néphrotique résistant à tous les traitements.

- Chez les 5 autres le syndrome néphrotique est apparu plus tardivement, entre 2 et 6 ans. Tous ont des lésions glomérulaires minimes à la biopsie (mais l'un d'eux avait des lésions focales sur un deuxième prélèvement).

Date d'apparition du syndrome néphrotique.	Nombre de cas	Décès	Guérison	Evolution persistante
Congénital	3	3	-	-
Infantile	2	1	-	1
Tardif	5	1	2	2
Total	10	5	2	3

TABLEAU N° 86

Les syndromes néphrotiques familiaux.

Les syndromes néphrotiques familiaux surviennent souvent au même âge dans une même fratrie (89) ; ceci n'est pas le cas dans notre série puisque la maladie a commencé dans chaque famille à : 1°) 24 mois, 5 mois, 1 jour ; 2°) 20 et 40 mois ; 3°) 24 et 36 mois ; 4°) 36 et 70 mois. Dans cette dernière famille, en plus des deux frères, la mère était atteinte et a eu un syndrome néphrotique transitoire. Cet-

te atteinte chez un ascendant est exceptionnelle.

La gravité des syndromes néphrotiques familiaux est souvent soulignée (72). Elle est très grande pour les syndromes néphrotiques familiaux précoce, beaucoup moins pour ceux qui surviennent tardivement : sur nos 5 malades, un seul est mort, après un collapsus brutal resté inexpliqué même après examen anatomique ; il avait en outre un diabète. Deux enfants sont en rémission complète depuis 2 et 5 ans. Les deux derniers ont une protéinurie isolée permanente (Tableau N° 86).

° ° °

ETUDE COMPAREE DES DIFFERENTES VARIETES ANATOMO-CLINIQUES DU SYNDROME NEPHROTIQUE DE L'ENFANT

I. - Certaines variétés apparaissent très voisines, et ne se distinguent entre elles que par des nuances cliniques et anatomiques.

1- Les syndromes néphrotiques avec hyalinose segmentaire et focale, d'une part, ceux avec coexistence des glomérules normaux et fibreux d'autre part. Les circonstances de survenue, les caractères du syndrome néphrotique, la fréquence de l'hématurie, la proportion de malades cortico-sensibles ou cortico-résistants sont les mêmes. Ces catégories peuvent toutes deux succéder à des lésions glomérulaires minimes.

Elles ne se différencient que par une rapidité d'évolution plus grande dans les hyalinoses segmentaires et focales, dont l'aspect histologique peut être rencontré très précocement en biopsie, alors que les lésions n'apparaissent qu'après plusieurs années de maladie dans la deuxième variété. La mortalité est la même dans les deux cas (40%), mais le décès survient au terme de délais d'évolution différents, respectivement 6 ans et 10 ans.

2- Les glomérulonéphrites lobulaires et membrano-prolifératives.

Hormis l'aspect lobulé caractéristique rencontré dans la première variété, les lésions anatomiques sont semblables dans les deux cas.

Leur ressemblance est également grande sur le plan clinique : mêmes circonstances d'apparition, mêmes possibilités de début aigu post-infectieux, mêmes caractères du syndrome néphrotique et de l'hématurie, résistance thérapeutique identique.

Les deux éléments distinctifs à noter dans les glomérulonéphrites lobulaires sont la nette prépondérance féminine et la progression plus lente ; le pourcentage d'évolutions péjoratives est deux fois plus faible que dans les glomérulonéphrites membrano-prolifératives pour des délais d'observation comparables.

II. - D'autre part, certaines catégories histologiques correspondent à une symptomatologie clinique trop peu homogène pour subir valablement une comparaison avec d'autres groupes ; ainsi en est-il des proliférations endocapillaires pures et des proliférations endo et extracapillaires.

C'est pourquoi nous ne retiendrons aux fins d'études comparées que quatre catégories anatomo-cliniques de syndrome néphrotique de l'enfant. Ce sont les plus cohérents et les plus fréquents :

1°) Les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes ;
2°) Les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires focales ;
3°) Les glomérulonéphrites extra-membraneuses ;
4°) Les glomérulonéphrites membrano-prolifératives et lobulaires.

1- L'âge et le sexe :

Ils sont détaillés dans le Tableau N° 87.

Aspect anatomique	Début avant 5 ans.	Début après 10 ans.	Pourcentage de mâles
Lésions glomérulaires minimes	66%	10%	72%
Lésions glomérulaires focales	60%	16%	72%
Glomérulonéphrites extramembraneuses	47%	22%	78%
Membrano-proliféra-tives et lobulaires	12%	51%	40%

TABLEAU N° 87

Age du début et répartition du sexe dans 309 syndromes néphrotiques de l'enfant

Sa lecture révèle que :

a) Les 2/3 des syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes ou focales commencent avant 5 ans, rarement après 10 ans.

b) Les trois premières variétés ont une prédominance masculine très nette alors que, la prépondérance inverse s'observe dans les glomérulonéphrites lobulaires.

2- Antécédents et circonstances de découverte :

a) Seules des lésions glomérulaires minimes ou focales peuvent correspondre à des syndromes néphrotiques familiaux.

b) Un début analogue à celui d'une glomérulonéphrite aiguë typique n'a été vu que dans les glomérulonéphrites membrano-prolifératives et lobulaires.

c) Des oedèmes révèlent souvent un syndrome néphrotique avec lésions glomérulaires minimes ou focales (80%), plus rarement une glomérulonéphrite diffuse (40%).

d) Une hématurie macroscopique inaugurale n'a été rencontrée que dans les glomérulonéphrites diffuses.

3- Les caractères du syndrome néphrotique :

Ils sont variables dans tous les cas au cours de l'évolution. Cependant, le syndrome néphrotique est plus précoce et plus intense dans les lésions glomérulaires minimes ou focales (tableau N° 88):

Des oedèmes massifs, envahissant les séreuses, n'ont guère été notés que dans ce cas.

La protéinurie a dépassé 250 mg/kg/j. chez 80% des syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes ou focales, où elle put atteindre des taux des taux de 0,50 à 1 g/kg/j. Elle est toujours nettement inférieure dans les autres variétés.

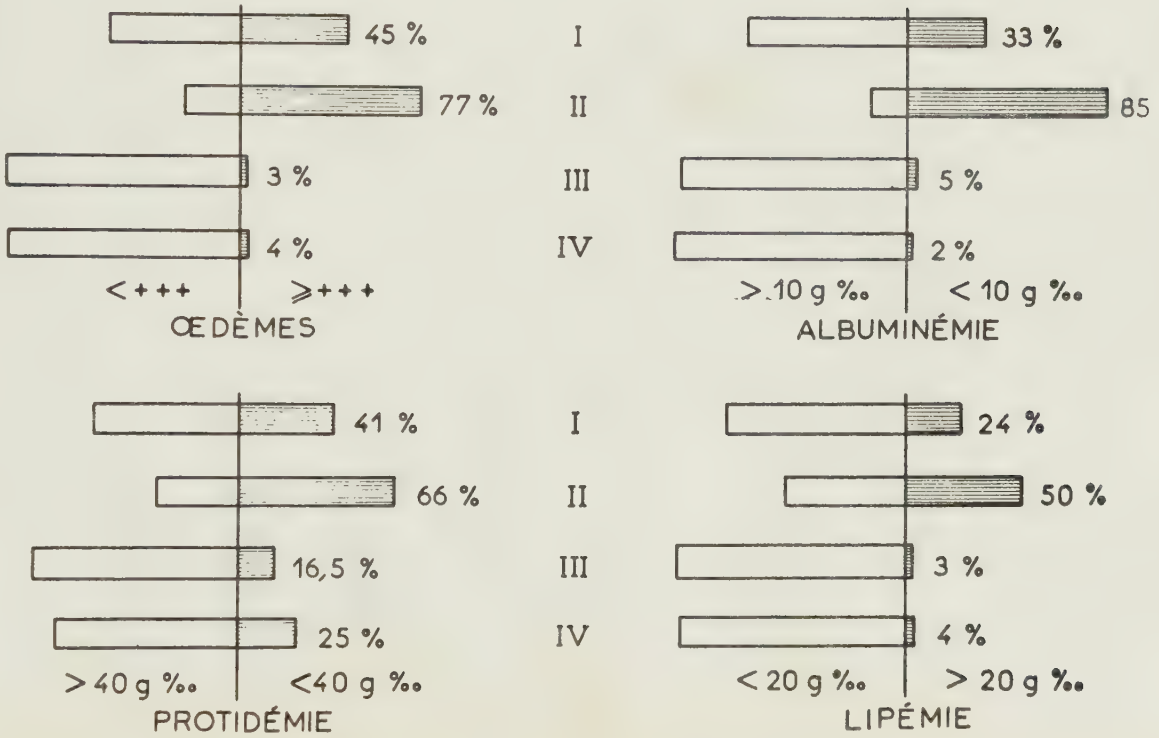
Une protidémie inférieure à 40 g/l a été observée dans 41% des syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes et dans 66% avec lésions focales (contre 16,5% des glomérulonéphrites extra-membraneuses et 25% des membrano-prolifératives et lobulaires).

Un effondrement du taux d'albumine plasmatique au-dessous de 10 g/l ne se rencontre pratiquement que dans les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes (1/3 des cas) et foca-

les (85% des cas) ; il est exceptionnel dans les glomérulonéphrites diffuses. Une élévation des alpha-2-globulines plasmatiques au-delà de 20% est rare dans les glomérulonéphrites prolifératives diffuses, et une proportion supérieure à 40% ne se voit que dans les lésions glomérulaires minimes ou focales.

ÉLÉMENTS DU SYNDROME NÉPHROTIQUE (309 cas)

I = Lésions glomérulaires minimes
II = Lésions glomérulaires focales
III = G.N. extra-membraneuses
IV = G.N. membrano-prolifératives et lobulaires



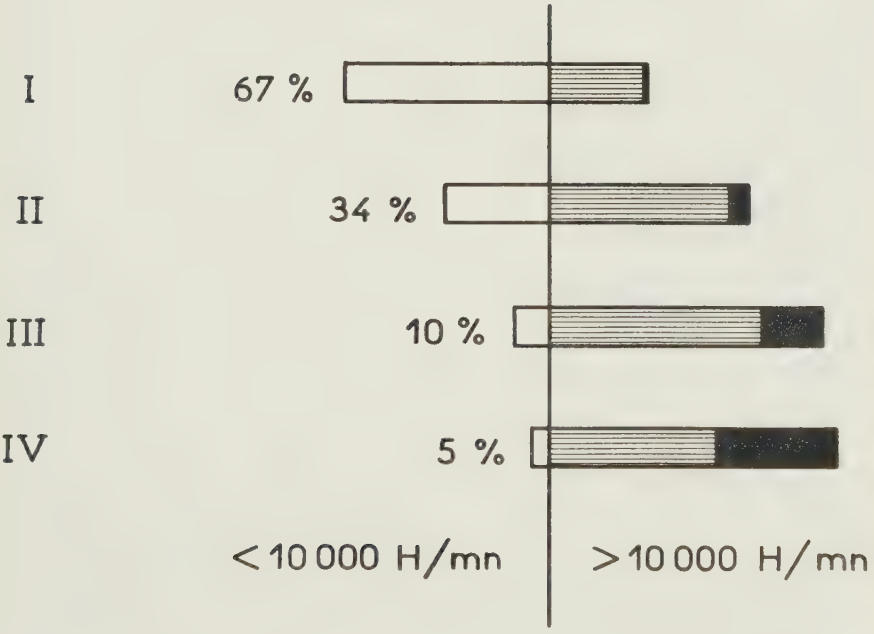
Enfin, une hyperlipémie dépassant 20 g/l est beaucoup plus fréquente dans les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes ou focales que dans les lésions glomérulaires diffuses. La notrimèse est le plus souvent effondrée à moins de 5mEq/jour dans les deux premiers groupes.

4- L'hématurie (Tableau N° 89.)

Tableau 89 -

CARACTÈRES DE L'HÉMATURIE SELON LA FORME ANATOMIQUE (309 cas)

I = Lésions glomérulaires minimes
II = Lésions glomérulaires focales
III = GN extra-membraneuses
IV = GN membrano-prolifératives et lobulaires



Hématurie macroscopique
Hématurie microscopique

Elle est rare dans les lésions glomérulaires minimes, beaucoup plus importante dans les lésions glomérulaires focales et presque constante dans les glomérulonéphrites diffuses. Une hématurie macroscopique s'observe dans 40% des glomérulonéphrites prolifératives diffuses, 19% des glomérulonéphrites extra-membraneuses ; elle est exceptionnelle dans les lésions glomérulaires minimes (2%) ou focales (6%).

5- Une hypertension artérielle existe dès le premier examen dans 35% des glomérulonéphrites membrano prolifératives et lobulaires, elle est exceptionnelle chez les autres malades (2 à 5 %).

6- L'urée sanguine est toujours normale au début des glomérulonéphrites extramembraneuses, elle est élevée chez 41% des glomérulonéphrites prolifératives, 20 et 15% des lésions glomérulaires minimes et locales.

7- L'influence du traitement :

a) La corticothérapie (tableaux N° 90 et 92)

	Nombre de malades traités	Rémission complète	Rémission partielle	Echec total
Lésions glomérulaires minimes	146	66%	24%	10%
Lésions glomérulaires focales	43	21%	16%	63%
Glomérulonéphrites extramembraneuses	24	20%	12%	68%
Glomérulonéphrites membrano-prolifératives et lobulaires	22	—	—	100%
TOTAL	235	51%	20%	29%

TABLEAU N° 90

Résultats de la corticothérapie dans 235 syndromes néphrotiques de l'enfant

Les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes sont habituellement cortico-sensibles, et une rémission complète est obtenue.

La corticothérapie s'est constamment soldée par un échec dans les glomérulonéphrites membrano-prolifératives ou lobulaires. Dans les syndromes néphrotiques avec lésions focales et les glomérulonéphrites extra-membraneuses les résultats paraissent les mêmes ; mais le mode d'installation des rémissions est différent : rapide dans le premier cas, où les rémissions sont suivies de rechutes cortico-sensibles, beaucoup plus progressives dans la deuxième variété où les rechutes quand elles surviennent, sont insensibles au traitement.

En définitive, une réponse régulière et identique aux corticoïdes, lors des rechutes successives chez un même malade, ne s'observe que dans les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes ou focales. Ce sont également les deux seules variétés où puisse se rencontrer une cortico-dépendance.

b) Les immuno-dépresseurs (Tableau N° 91) :

	Nombre de malades traités.	Rémission complète.	Rémission partielle.	Echec total
Lésions glomérulaires minimes	78	83%	6%	11%
Lésions glomérulaires focales	28	36%	25%	39%
Glomérulonéphrites extramembraneuses	11	10%	20%	70%
Glomérulonéphrites membranoprolifératives et lobulaires	28	-	10%	90%
Total	147	52%	12%	36%

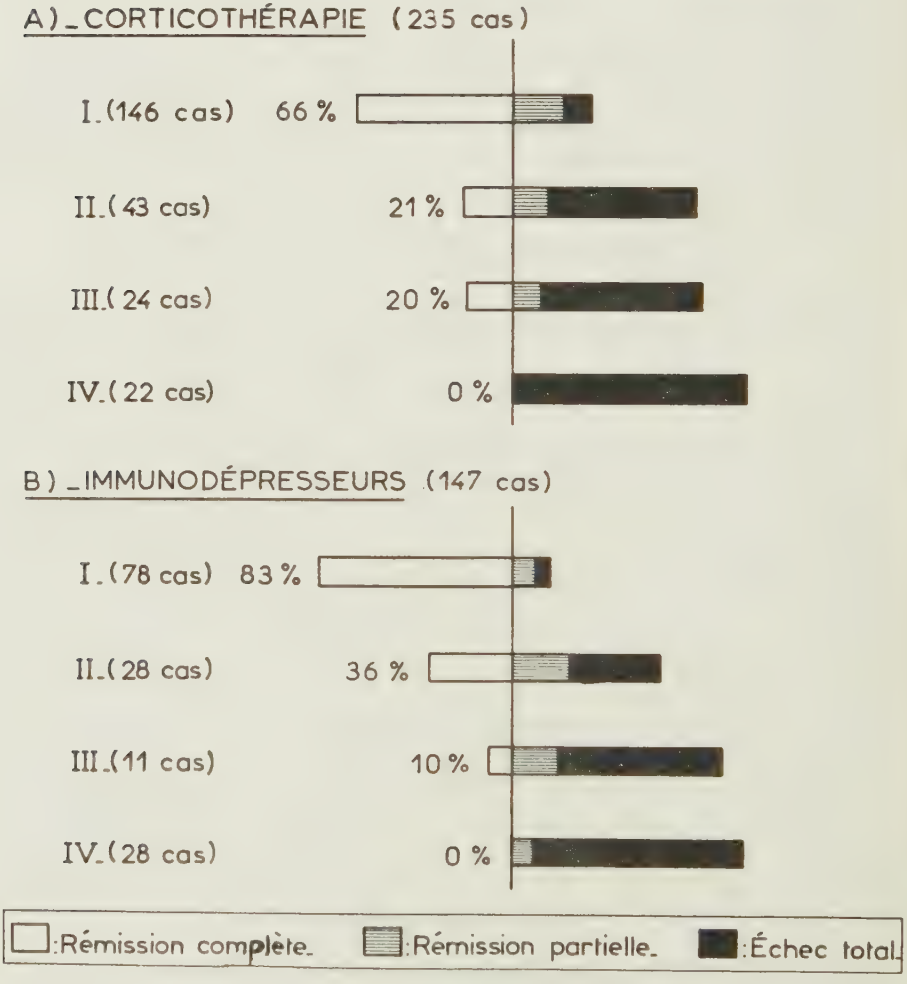
TABLEAU N° 91

Résultats du traitement par les immuno-dépresseurs dans les syndromes néphrotiques de l'enfant.

Tableau 93

ÉVOLUTION SOUS TRAITEMENT

I = Lésions glomérulaires minimes
II = Lésions glomérulaires focales
III = GN extra-membraneuses
IV = GN membrano-prolifératives et lobulaires



La majorité des sujets atteints de syndrome néphrotique avec lésions glomérulaires minimes ont une rémission complète après traitement, surtout quand ils étaient auparavant cortico-sensibles.

L'effet de ces drogues dans les glomérulonéphrites extra-membraneuses est d'interprétation difficile en raison de la fréquence des rémissions spontanées observées dans ce groupe.

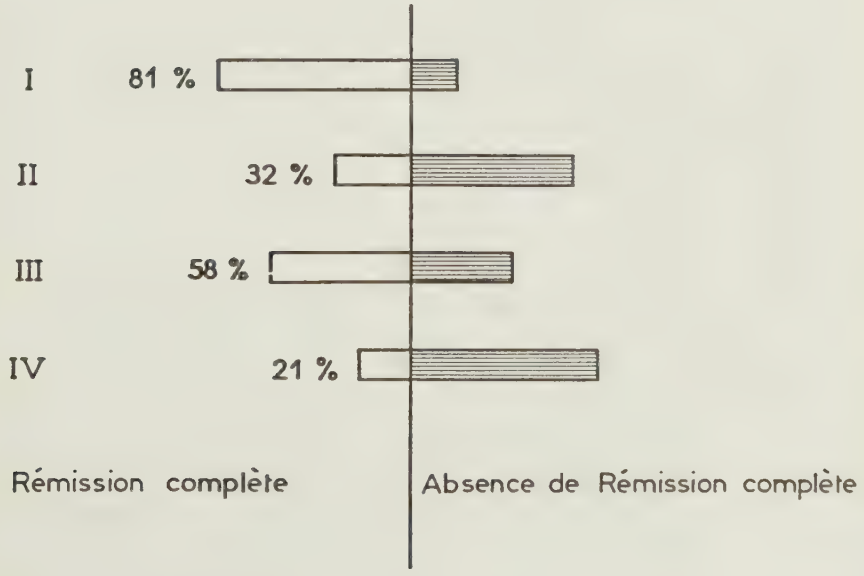
Quant aux glomérulonéphrites prolifératives diffuses, neuf fois sur dix, ce type de traitement a été un échec, et aucune rémission complète ne peut lui être attribuée.

6- Modalités évolutives :

a) Rémissions complètes (Tableau N°93):

POSSIBILITÉ DE RÉMISSIONS COMPLÈTES SELON LA FORME ANATOMIQUE (309 cas)

I = Lésions glomérulaires minimes
II = Lésions glomérulaires focales
III = GN extra-membraneuses
IV = GN membrano-prolifératives et lobulaires



Elles sont possibles dans toutes les variétés, mais avec une inégale fréquence : 80% dans les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes, où elles peuvent soit être définitives soit suivies de rechutes cortico-sensibles ; 32% dans les lésions glomérulaires focales, où les rémissions ont les mêmes caractères; dans les glomérulonéphrites extra-membraneuses (58%), elles sont le plus souvent spontanées ; au cours des glomérulonéphrites prolifératives elles sont beaucoup plus rares (21%) et généralement suivies de rechutes et d'une évolution prolongée.

b) Complications :

En dehors de poussées hypertensives la seule complication des glomérulonéphrites diffuses est le développement d'une insuffisance rénale progressive.

D'autres complications peuvent survenir au cours des syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes ou focales ; souvent sévères, voire mortelles, elles sont de même nature dans ces deux variétés de syndrome néphrotique. Ce sont principalement : des infections focales ou septicémiques ; des thromboses (phlébites des membres inférieurs, thromboses cérébrales, thromboses des veines rénales ou des artères pulmonaires), des embolies, des collapsus, et des troubles digestifs avec diarrhée pouvant entraîner des désordres électrolytiques ou une dénutrition sévère.

c) Mortalité : (Tableaux N° 94 et 95)

Les évolutions défavorables (décès ou insuffisance rénale chronique) sont rares dans les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes (5,5% des cas), plus fréquentes dans les autres variétés : 16% pour les glomérulonéphrites extra-membraneuses, 40% au cours des lésions glomérulaires focales, 47% au cours des glomérulonéphrites membrano-prolifératives et lobulaires.

Variété Histologique		Nombre de malades	Evolution défavorable		Guérison apparente		Evolution prolongée	
			Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
"Néphroses"	Lésions glomérulaires minimes	178	10	5,5%	120	67%	48	27,5%
	Lésions glomérulaires focales	44	18	40%	13	30%	13	30%
Glomérulo-néphrites extra-membraneuses		36	6	16%	15	42%	15	42%
Glomérulo-Néphrites prolifératives	Membrano-proliférati-ves et lobulaires	51	24	47%	4	8%	23	45%
	Prolifération endoca-pillaire pure	21	3	14%	10	50%	8	36%
	Prolifération endo et extra capillaire	20	13	65%	5	20%	2	15%
Syndromes néphrotiques "idiopathiques divers"(1)		19	18	95%	0	-	1	5%
Total des syndromes néprhotiques idiopathiques		369	92	25%	167	45%	110	30%
Syndromes néphrotiques secondaires		41	15	37%	7	17%	19	46%
TOTAL		410	107	26%	174	42,5%	129	31,5%

TABLEAU N° 94 : Pronostic d'ensemble des syndromes néphrotiques de l'enfant (410 cas).

(1) Glomérulonéphrites "inclassables", Reins microkystiques, Hyalinose intercapillaire diffuse, "cas particuliers"

	Nombre total d'évolutions défavorables.	Insuffisance rénale chronique	Décès par complication ou accident intercurrent
Lésions glomérulaires minimes	10(5,5%)	1	9
Lésions glomérulaires focales	18(40%)	15	3
Glomérulonéphrites extra-membraneuses	6(16%)	15	1 (1)
Glomérulonéphrites Membrano-prolifératives et lobulaires	24(47%)	24	0
Glomérulonéphrite avec prolifération endocapillaire	3(14%)	2	1
Glomérulonéphrite avec prolifération endo et extra capillaire	13(65%)	13	0
Syndromes néphrotiques secondaires	15(37%)	15	0
Divers(2)	18(95%)	10	8
Total	107	8[illegible]	21

TABLEAU N° 95
Evolution défavorable dans les syndromes néphrotiques de l'enfant (107 cas)

---

(1) Décès par hypertension portale associée.
(2) Glomérulonéphrites inclassables, maladie microkystique des reins, hyalinose intercapillaire diffuse, cas particuliers.

La mortalité est toujours liée à la progression de l'insuffisance rénale au cours des glomérulonéphrites diffuses. Dans les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes ou focales elles sont dues à deux ordres de complications :

a) L'insuffisance rénale chronique (Tableau N° 96) :

Elle est exceptionnelle dans les syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires minimes (1 cas), plus fréquente dans les lésions glomérulaires focales (15 cas). Elle est particulière par la fréquence d'une atteinte tubulaire : une glycosurie normo-glycémique a précédé ou accompagné sept fois l'insuffisance rénale ; une amino-acidurie pathologique a été notée trois fois. Ces anomalies n'ont jamais été observées au cours de l'insuffisance rénale des autres syndromes néphrotiques, sauf dans un cas de glomérulonéphrite extra-membraneuse.

2) Les autres complications :

Elles représentent 9 sur 10 des décès au cours des lésions glomérulaires minimes, et 3 sur 18 au cours des lésions glomérulaires focales. Elles sont dominées par les complications vasculaires (thrombose et collapsus) avec possibilité de mort subite, par les infections et les troubles digestifs.

Ces complications mortelles sont toujours survenues au cours d'une poussée de syndrome néphrotique,cortico-résistant le plus souvent (9 cas), parfois cortico-sensible mais dépendant (3 cas).

c) Les guérisons apparentes (tableau N° 94):

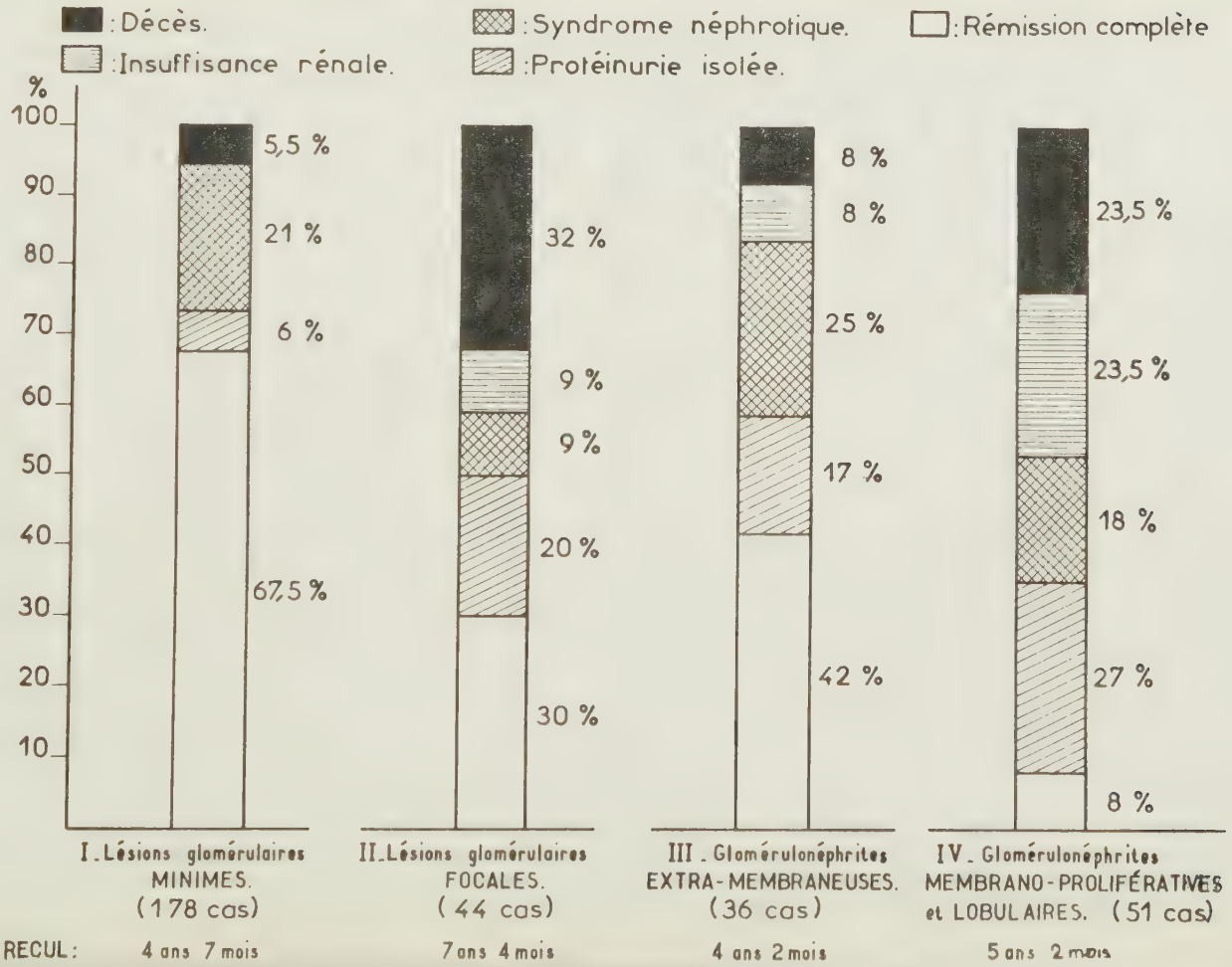
Il est difficile de parler de guérison dans ces affections où des rémissions peuvent être suivies de rechute.

La majorité (67%) des syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes ne présente aucune anomalie clinique ou biologique, plus de 2 ans (51 cas) ou plus d'un an (69 cas) après l'arrêt du traitement. Le pourcentage de "guérisons" est important pour les glomérulonéphrites extra-membraneuses (42%) plus faible pour les lésions glomérulaires focales (30%) minime pour les glomérulonéphrites prolifératives (8%).

Selon la variété histologique ces rémissions ont une signification différente.

- au cours des syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes les rechutes sont d'autant plus à craindre que la rémission est plus récente. Une rémission sans traitement de plus

ÉVOLUTION SELON LA FORME ANATOMIQUE (309 cas)



de 2 ans est un élément de pronostic tout à fait favorable. Certes des rechutes éloignées sont possibles, mais elles sont rares et en règle régressives; leur survenue n'est pas alarmante.

- Moins fréquentes, les rémissions des syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires focales sont aussi plus récentes. Toutes durent depuis moins de 2 ans. La plupart sont survenues après un traitement par les immuno-dépresseurs et il est difficile de prévoir l'évolution ultérieure.

Dans ces deux catégories on sait cependant que la survenue d'une rémission même transitoire a une signification favorable.

Au cours des glomérulonéphrites extramembraneuses une guérison définitive paraît possible : la rémission dure depuis plus de 7 ans chez 2 enfants, depuis plus de 2 ans chez 7 autres - mais aucun n'a eu de biopsie rénale précisant la disparition ou la persistance des lésions.

Pour les glomérulonéphrites membrano-prolifératives et lobulaires la guérison risque peu d'être définitive : elle dure depuis moins de 2 ans - et toutes les autres rémissions observées ont été suivies de rechute puis d'une évolution prolongée. La disparition des lésions n'a jamais été observée.

d) Les évolutions persistantes sans insuffisance rénale :

Elles comprennent trois sortes de malades :

1) Certains sont en rémission sous traitement - ou peu de temps après l'interruption du traitement (moins d'un an).

2) D'autres conservent un syndrome néphrotique sans insuffisance rénale : au cours des syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes, ils peuvent correspondre à des poussées suivant une rémission ; dans les autres variétés ils correspondent aux malades dont la néphropathie est la plus récente : en effet, dans les cas où il n'y a pas d'insuffisance rénale, le syndrome néphrotique tend à disparaître et à faire place à une protéinurie isolée.

3) Les protéinuries permanentes sans syndrome néphrotique (37 cas).

Il s'agit parfois dans les glomérulonéphrites prolifératives d'une protéinurie avec hématurie microscopique ; le plus souvent il s'agit d'une protéinurie isolée. Cette évolution peut se voir dans toutes les variétés envisagées de syndrome néphrotique ; elle annonce parfois une rémission complète ; le plus souvent elle persiste pendant des anées sans qu'on voit apparaître d'insuffisance rénale.

Cette analyse comparative souligne bien des points communs entre les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes et les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires focales : même répartition d'âge et de sexe, mêmes circonstances de survenue, même mode de début. D'autres caractères les distinguent des glomérulonéphrites diffuses : l'existence de perturbations lipidoprotidiques très intenses, la possibilité d'une cortico-sensibilité indiscutable, avec parfois cortico-dépendance, l'action favorable des immuno-dépresseurs, la fréquence des complications, vasculaires et infectieuses notamment.

Nous avons vu que des lésions glomérulaires focales peuvent apparaître au cours de syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires minimes. Ceci rend difficile en pratique une distinction absolue entre les deux affections et constitue un argument important en faveur de l'identité nosologique des deux affections.

Les lésions glomérulaires focales pourraient donc correspondre à un mode évolutif particulier des syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires minimes : elles répondraient aux formes les plus sévères qui sont aussi plus le plus souvent hématuriques et corticorésistantes.

Après avoir comparé les données cliniques et anatomiques, on peut conclure que seules, les glomérulo-néphrites avec prolifération endocapillaire pure ne correspondent pas avec une entité andomo-clinique ; pour toutes les autres variétés définies par leur aspect histologique, il existe une sémeiologie et une évolution particulière.

Certaines variétés sont très voisines : ce sont les glomérulo-néphrites membranoprolifératives et lobulaires d'une part, les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes et focales d'autre part.

Il existe donc 3 principales variétés anatomo-cliniques parmi les syndromes néphrotiques de l'enfant :

1) La "néphrose lipoïdique" qui comprend les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes et focales, c'est-à-dire les syndromes néphrotiques à lésions initialement minimes, en postulant que ces deux variétés ont un rein normal au début de la maladie.

Sur le plan évolutif, on peut distinguer deux types de malades:

a) Le syndrome néphrotique initialement cortico-sensible : ce sont les malades les plus nombreux. Le plus souvent le syndrome néphrotique ne s'accompagne pas d'hématurie, l'évolution est favora-

ble. Elle peut se faire vers la guérison ou vers des rechutes et des rémissions successives. Si l'évolution se prolonge des lésions de hyalinose focale peuvent apparaître ; mais aucun de ces malades n'a développé d'insuffisance rénale chronique après des délais d'observation allant de un à 18 ans. La mort est cependant possible du fait de complications infectieuses, vasculaires, et digestives en particulier.

b) Les syndromes néphrotiques initialement cortico-résistants, Ils sont le plus souvent hématuriques. Des lésions focales apparaissent parfois très rapidement. Ce sont les seuls qui évoluent vers l'insuffisance rénale chronique mortelle. Ils sont parfois difficiles à distinguer des glomérulonéphrites diffuses avec syndrome néphrotique ; cependant l'intensité du syndrome néphrotique y est plus grande, l'âge de début est plus précoce.

2) Les glomérulonéphrites extra-membraneuses, non prolifératives, qui surviennent à tout âge, et dont le pronostic est relativement favorable puisque la mortalité est de 16%, et que des guérisons semblent possibles.

3) Les glomérulonéphrites membrano-prolifératives et lobulaires qui surviennent surtout chez le grand enfant, où l'hématurie est constante, et dont le pronostic est beaucoup plus sévère, et au cours desquelles il n'a jamais été signalé de guérison.

° ° °

CONCLUSIONS

410 enfants atteints de syndrome néphrotique et suivis dans le service du Pr Royer ont eu un examen anatomique de leur parenchyme rénal par biopsie (384) ou par autopsie (26). Pour 45 malades, nous possédons des documents itératifs.

Ce sont les résultats de cette étude et les corrélations anatomo-cliniques et évolutives que nous avons pu établir qui sont l'objet de ce travail.

Dans 10% de ces cas, le syndrome néphrotique a été la traduction d'une atteinte rénale secondaire à une maladie générale. Pour les 369 autres cas, l'analyse clinique n'a pas permis de reconnaître une cause précise.

L'analyse histologique de ces 369 cas de syndrome néphrotique idiopathique a permis de mettre en évidence trois types principaux de lésions :

- des lésions glomérulaires minimes ou nulles : 178 cas ;
- des lésions glomérulaires focales : 44 cas ;
- des lésions glomérulaires diffuses : 128 cas.

Dans 7 cas des lésions histologiques étaient trop évoluées pour pouvoir être classées.

Nous avons étudié séparément les syndromes néphrotiques congénitaux,infantiles,et familiaux dont certains ne se différencient en rien sur le plan histologique des groupes précédents, mais dont 8 cas présentent un aspect histologique particulier (maladie microkystique et hyalinose intercapillaire diffuse) ; ainsi que 4 cas dans lesquels le syndrome néphrotique était associé soit à un syndrome de de Toni-Debré-Fanconi, soit à un néphroblastome, soit à une thrombose des veines rénales.

L'analyse clinique a permis de préciser les caractéristiques propres à chacun de ces groupes anatomiques :

1°- Les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes :

L'hématurie y est rare (33%), discrète et transitoire. La sensibilité aux corticoïdes, totale (2/3 des cas), ou partielle (1/4 des cas) est habituelle ; les immunodépresseurs ont souvent une action favorable.

La guérison paraît fréquente (67%) mais des rechutes sont sont toujours possibles. Une insuffisance rénale chronique est exceptionnelle (1 cas) mais la mort peut être due à d'autres complications (9 cas) notamment vasculaires et infectieuses.

2°- Les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires focales :

L'hématurie est fréquente (60%), souvent durable. Beaucoup d'enfants sont cortico-résistants d'emblée (57%), une amélioration après emploi des immuno-dépresseurs est possible. L'évolution mortelle (40% des cas) est due plus souvent à la progression de l'insuffisance rénale (15 cas) qu'à d'autres complications (3 cas).

3°- Les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires diffuses comprennent plusieurs variétés :

1 - Les glomérulonéphrites avec dépôts extra-membraneux : 36 cas

Une hématurie est présente 9 fois sur 10, l'évolution peut-être régressive : rémission complète (15 cas) ou protéinurie isolée résiduelle peu abondante (6 cas), mais peut se faire vers une insuffisance rénale chronique.

2- Les glomérulonéphrites prolifératives diffuses :

a) Les glomérulonéphrites avec prolifération endocapillaire pure (21 cas) :

Ce groupe est le moins homogène puisqu'il comporte des glomérulonéphrites aiguës régressives, et des sujets dont l'évolution rappelle celle des lésions glomérulaires minimes ; la présence d'une prolifération comporte alors un fâcheux pronostic.

b) Les glomérulonéphrites avec prolifération endo et extracapillaire (20 cas) :

Le syndrome néphrotique est d'autant plus fréquent, intense et durable, et l'évolution plus redoutable, que la prolifération

extracapillaire est plus sévère et plus diffuse.

c) Les glomérulonéphrites membrano-prolifératives et lobulaires (51 cas) :

L'hématurie est constante et la cortico-résistance la règle, mais des rémissions complètes spontanées sont possibles. Une insuffisance rénale chronique apparaît dans la moitié des cas.

Cette analyse a permis d'établir que chacun de ces groupes anatomocliniques possède une individualité.

La comparaison des données obtenues permet de considérer que les lésions glomérulaires focales correspondent probablement à un mode évolutif particulier de certains syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires minimes et que les deux aspects représentent l'expression d'une seule et même entité : la "néphrose lipoïdique".

Ainsi, en dernière analyse, deux catégories de syndrome néphrotique de l'enfant peuvent être distingués :

1°- La "néphrose lipoïdique" :

Elle prédomine chez le jeune garçon, le syndrome néphrotique peut être intense et la constatation d'oedèmes envahissant les séreuses, d'une albuminémie inférieure à 10 g/l et d'une hyperlipémie supérieure à 20 g% °/₀₀ affirme en pratique l'appartenance à cette variété, le plus souvent sensible au traitement corticoïde ou immunodépresseur . Deux éléments sont de mauvais pronostic : la présence et surtout la persistance de l'hématurie, la cortico-résistance d'emblée. Les malades qui ont développé une insuffisance rénale sont tous compris dans ce dernier groupe.

2°- Les lésions glomérulaires diffuses :

Le syndrome néphrotique peut survenir dans toutes les variétés de glomérulonéphrite diffuse; il y est inconstant mais sa présence et sa persistance, plus que son intensité, sont des éléments de fâcheux pronostic tardif.

A l'exception des glomérulonéphrites extra-membraneuses, le début est plus tardif que celui des néphroses. L'hématurie est la règle. L'évolution ne paraît pas être influencée ni par les corticoïdes, ni par les immunodépresseurs.

° ° °

Vu, le président de thèse,

Pierre ROYER.

Vu le doyen de la Faculté,

G. BROUET

Vu et permis d'imprimer

Le recteur de l'académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1.– ABRAMS (E.) FORLAND (M.) et SPARGO (H.)
"Clinical pathologic correlations in idiopathic nephrotic syndrome with glomerular membranous change".
Lab. Invest., 1968, 18, 317

2.– ADAMS (D.A.) GORDON (A.) et MAXWELL (M.H.)
"Azathioprine treatment of immunological renal disease".
J.A.M.A., 1967, 199, 459

3.– ALLEN (A.C.)
"The clinico-pathologic meaning of the nephrotic syndrome".
Amer. J. Med., 1955, 18, 277.

4.– ANAGNOSTOPOULOS (T.) et de MONTERA (H.)
"La glomérulite lobulaire".
Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1964, IX, 934

5.– ARNEIL (G.C.) et LAM (C.N.)
"Long-term assessment of steroid therapy in childhood nephrosis".
Lancet, 1966, 5, 819

6.– BARIETY (J.)
"Les syndromes néphrotiques. Etude anatomo-clinique et thérapeutique des syndromes néphrotiques primitifs. Etude expérimentale".
Thèse Paris, 1964, n° 679, 95 pages

7.– BARIETY (J.) LAGRUE (G.) et MILLIEZ (P.)
"Les syndromes néphrotiques avec "infection urinaire".
Sem. Hôp. Paris, 1964, 40, 1419

8.– BARIETY (J.) LAGRUE (G.) SAMARCQ (P.) LUBETZKI (Y.) et MILLIEZ (P.)
"Les syndromes néphrotiques récidivants".
Sem. Hôp. Paris, 1964, 40, 1415

9.– BARIETY (J.) SAMARQ (P.) LAGRUE (G.) FRITEL (D.) et MILLIEZ (P.)
"Evolution ultrastructurale favorable de 2 cas de glomérulopathies primitives à dépôts extra-membraneux diffus".
Presse méd., 1968, 76, 2779

10.– BELL (E.T.)
"Renal disease".
1950, 2 nd ed. Lea et Febiger - Philadelphia

11.– BERGER (J.) et GALLE (P.)
"Dépôts denses au sein des membranes basales du rein".
Presse méd., 1963, 71, 2351

12.– BERGER (J.) GALLE (P.) et MERY (J.Ph.)
"Etude critique de la notion de glomérulonéphrite membraneuse".
Act. Néphrol. Hôpital Necker, 1963, 1 vol. Flammarion éd. Paris - p. 193

13.– BERGER (J.) MICHIELSEN (P.) et GALLE (P.)
"Les syndromes néphrotiques avec dépôts inter-membrano-épithéliaux".
J. Urol. Néphrol., 1961, 67, 52

14.– BERGER (J.) de MONTERA (H.) et HINGLAIS (N.)
"Comment évoluent les lésions rénales des malades atteints de syndrome néphrotiques".
in : Act. Néphrol. Hôpital Necker, 1966, 1 vol. Flammarion éd. Paris, p. 265

15.– BERGER (J.) de MONTERA (H.) et HINGLAIS (N.)
"Classification des glomérulonéphrites en pratique biopsique".
Proc. 3rd Cong. Nephrol. Washington, 1966, vol. 2 (Karger Bosel New York 1967) p. 198

16.– BERGER (J.) NEVEU (T.) MOREL-MAROGER (L.) et ANTOINE (B.)
"Applications de l'immunofluorescence en néphrologie".
Act. Néphrol. Hôpital Necker, 1967, 1 vol. Flammarion éd. Paris, p, 135

17.– BLACK (D.A.K.)
"The place of steroids in the nephrotic syndrome".
Ann. Intern. Med., 1968, 68, 1178

18.– BLAINEY (J.O.) BREWER (D.B.) HARDWICKE (H.) et SOOTHILL (J.F.)
"Nephrotic syndrome. Diagnosis by renal biopsy and biochemical immunochemichal analysis related to steroid therapy".
Quart. J. Med., 1960, 29, 235

19.– BODAGHI (E.)
"Les syndromes néphrotiques à évolution léthale".
– Mémoire pour le titre d'assistant étranger – 1966, Paris

20.– BRIGHT (R.)
"Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine".
– Guy Hosp. Res. 7836, 1, 338

21.– BURCH (R.R.) PEARL (M.A.) STERBERG (W.H.)
"A clinicopathological study of the nephrotic syndrome".
Ann. Intern. Med., 1962, 56, 54

22.– CAMERON (J.S.)
"Histology, protein clearance and response to treatment in the nephrotic syndrome".
Brit, med. J., 1968, 4, 352

23.– CHAMBERLAIN (M.J.) PRINGLE (A.) et WRONG (O.M.)
"Oliguric renal failure in the nephrotic syndrome".
Quart. J. Med., 1966, 35, 215

24.– CHAN (W.C.) et TSAO (Y.C.)
"Diffuse membranous glomerulonephritis in children".
J. Clin. Path., 1966, 19, 464

25.– CONOLLY (M.E.) WRONG (O.M.) et JONES (N.F.)
"Reversible renal failure in idiopathic nephrotic syndrome with minimal glomerular changes".
Lancet, 1968, I, 665

26.– CHURG (J.) EHRENREICH (Th.) GOLDSTEIN (M.) GRISHMAN (E.) LANGE (K.) PORUSH (J.G.) et YUMS (S.L.)
"Clinical aspects of membranous nephropathy".
Ann. Intern. Med., 1968, 68, 1179

27.– CHURG (J.) et GHRISMAN (T.)
"Subacute glomerulonephritis".
Amer. J. Path., 1959, 35, 25

28.– CHURG (J.) GRISHAM (E.) GOLDSTEIN (M.H.) YUNIS (S.L.) et PORUSH (J.G.)
"Idiopathic nephrotic syndrome in adults. A study and classification based on renal biopsies".
New Eng. J. Med., 1965, 272, 165

29.– CORNFIELD (D.) et SCHWARTZ (M.W.)
"Nephrosis : a long-term study of children treated with corticosteroids".
J. Pediat., 1966, 68, 507

30.– DEBRE (R.) MARIE (J.) ROYER (P.) LEVEQUE (B.) et KAPLAN (L.)
"Pronostic éloigné du syndrome néphrotique de l'enfant. A propos de 193 observations".
Ann. Pédiat., 1960, 36, 63

31.– DRUMMOND (K.N.) HILLMAN (D.A.) MARCHESSAULT (J.H.) et FELDMAN (W.)
"Cyclophosphamide in the nephrotic syndrome of childhood : its use in two groups of patients defined by clinical, light microscopic and immunopathologic findings".
Canad. Med. Ass. J., 1968, 98, 524

32.– DRUMMOND (K.N.) MICHAEL (A.F.) GOOD (A.A.) et VERNIER (R.L.)
"The nephrotic syndrome of childhood : immunologic clinical and pathologic correlations".
J. Clin. Invest., 1966, 65, 620

33.– DUCROT (H.) JUNGERS (P.) HINGLAIS (N.) de MONTERA (H.) GALLE (P.) et HAMBURGER (J.)
"Les syndromes néphrotiques primitifs de l'adulte (157 cas étudiés par biopsie rénale".
"Les syndromes néphrotiques XXXIVème Congrès français méd. Lyon 1963.
Masson éd. Paris, p. 289

34.– DUCROT (H.) TSOMI (C.) JUNGERS (P.) de MONTERA (H.) HINGLAIS (N.) et GIROMINI (M.)
"Etude anatomo-clinique des glomérulonéphrites extra-membraneuses".
Act. Néphr. Hôp. Necker, 1969, Flammarion éd., 1 vol. p. 115

35.– EHRENREICH (Th.) et CHURG (J.)
"Pathology of membranous nephropathy".
Pathology Annual, 1968, 3, 145

36.– EIBEN (R.M.) KLEINERMAN (J.) et CLINE (J.C.)
"Nephrotic syndrome in a neonatal premature infant".
J. Pediat., 1954, 44, 195

37.– ELLIS (A.)
"Natural history of Bright's disease ; clinical, histological and experimental observations".
Lancet, 1942, I, 1

38.– ETTELDORF (J.N.) ROY (S.) SUMMIT (R.L.) SWEENEY (M.J.) WALL (H.P.) et BERTON (W.M.)
"Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic lipoid nephrosis".
J. Pediat., 1967, 70, 758

39.– FARQUHAR (M.G.) VERNIER (R.L. GOOD (R.A.)
"An electron microscope study of the glomerulus in nephrosis, glomerulonephritis and lupus erythematosus".
J. Exp. Med., 1957, 106, 649

40.– FEINGOLD (J.)
"Contribution à l'étude de l'étiologie des syndromes néphrotiques de l'enfant".
Thèse, 1966, Paris

41.– FONTAINE (G.) HABIB (R.) FOUET-POINGT (O.) BONIFACE (L.) FARRIAUX (J.P.) HOLLINGS HAUSENCOLLE (J.)
"Un syndrome néphrotique "infantile" d'évolution favorable".
Pédiatrie, 1966, 23, 431

42.– FOURNIER (A.) PAGET (M.) PAULI (A.) et DEVIN (P.)
"Syndromes néphrotiques familiaux. Syndrome néphrotique associé à une cardiopathie congénitale chez quatre soeurs".
Pédiatrie, 1963, 18, 677

43.– FRIES (D.) BRUNA-BLANC (N.) BANSILLON (P.) ZECH (P.) TOUBOUL (P.) CANARELLI (G.) et TRAEGER (J.)
"Traitement des glomérulonéphrites primitives prolifératives par l'azathioprine".
J. Urol. Néphrol., 1968, 74, 1012

44.– FRISCHKNECHT (W.) ZOLLINGZR (H.V.) et KEISER (G.)
"Kongenitale glomerular nephritis mit Nephrosesyndrom".
Helv. Paediat. acta, 1954, 9, 511

45.– GOTZE (H.) Mc GAUGHEY (W.T.) et WOMERSLEY (R.A.)
"Steroids in treatment of the nephrotic syndrome in adults".
Brit. Med. J., 1964, n° 5379, 351

46.– GOTOFF (S.P.) FELLERS (F.X.) VAWTER (S.F.) JANEWAY (C.A.) et ROSEN (F.S.)
"The beta-IC globulin in childhood nephrotic syndrome. Laboratory diagnosis of progressive glomerulonephritis".
New Eng. J. Med., 1965, 273, 524

47.– GRISHMAN (E.) PORUSH (J.C.) ROSEN (S.M.) et CHURG (J.)
"Lupus nephritis with organized deposits in the kidneys".
Lab. Invest., 1967, 16, 717

48.– GRUPE (W.E.) et HEYMANN (W.)
"Cytotoxic drugs in steroid resistant renal disease".
Amer. J. Dis. Child., 1966, 112, 448

49.– GUBLER (M.C.)
"Lésions glomérulaires focales des syndromes néphrotiques idiopathiques de l'enfant".
Thèse, 1969 - Paris

50.– HABIB (R.) de MONTERA (H.) HINGLAIS (N.) GALLE (P.) et HAMBURGER (J.)
"Clinical, microscopic and electron microscopic date in the nephrotic syndrome of unknown origin".
Ciba Found. Symp. Ren. Biopsy, 1961, Churchill - London 70

51.– HABIB (R.) COURTECUISSE (V.) et BODAGHI (E.)
"Thrombose des artères pulmonaires dans les syndromes néphrotiques de l'enfant".
J. Urol. Néphrol., 1968, 74, 349

52.– HALLMAN (N.) et HJELT (L.)
"Congenital nephrotic syndrome".
J. Pediat., 1959, 55, 152

53.– HALLMAN (N.) NORIO (R.) et KOUVALAINES (K.)
"Main features of the congenital nephrotic syndrome".
Acta Paediat. Scand. (suppl. 172) 1967, 75

54.– HAMBURGER (J.) RICHET (G.) CROSNIER (J.) ANTOINE (B.) DUCROT (H.) FUNCK-BRENTANO (J.L.) MERY (J.Ph.) de MONTERA (H.)
Néphrologie - 1966 - Flammarion éd. - 2 vol., p. 289

55.– HEPTINSTALL (R.H.)
"Pathology of the kidney".
Churchill ed. London - 1 vol. - 1966

56.– HEYMANN (W.) et GRUPE (W.E.)
"Increase in proteinuria due to steroid medication in chronis renal disease"
J. Pediat., 1969, 74, 356

57.– JENSEN (H.) et JENSEN (E.)
"Steroid treatment of the nephrotic syndrome in adults".
Acta med. Scand., 1967, 182, 741

58.– JOACHIM (G.R.) CAMERON (J.S.) SCHWARTZ (M.) et BECKER (E.L.)
"Selectivity of protein excretion in patients with the nephrotic syndrome".
J. Clin. Invest., 1964, 43, 2332

59.– KANFER (A.) KLEINKNECHT (D.) JOSSO (F.) et BROYER (M.)
"Coagulation disorders in nephrotic syndrome without uremia"
Communication - IVème Congrès International de néphrologie - Stockolm, 1969

60.– KINOSHITO (Y.)
"Steroid nephropathy".
Acta Med. Biol., 1966 14, 51

61.– LAGRUE (G.) BARIETY (J.) CANLORBE (P.) VASSAL (J.) et MILLIEZ (P.)
"La chimiothérapie dite immuno-suppressive dans le syndrome néphrotique primitif de l'enfant".
Presse méd., 1967, 75, 1779

62.– LARBRE (I.) FEYLON (M.T.) MONIER (D.) et COTTON (J.B.)
"Le collapsus cardio-vasculaire au cours des poussées évolutives des néphroses lipoïdiques de l'enfant".
J. Méd. Lyon, 1965, 46, 1723

63.– LAROCHE (C.) MERILLON (H.) MOREL-MAROGER(L.) TURPIN (G.) URO (J.) et PARRAIN (E.)
"Syndrome néphrotique avec glomérulite extra-membraneuse associé à une sarcoïdose".
J. Urol. Néphrol., 1968, 74, 995

64.– LEVIN (S.E.) ZAMIT (R.) et SCHAMAN (A.)
"Thrombosis of the pulmonary arteries and the nephrotic syndrome".
Brit. Med. J., 1967, n° 5533, 153

65.– LIEBERMAN (E.) HEUSER (E.) GILCHRIST (G.S.) DONNEL (G,N.) et LANDING (B.H.)
"Thrombosis, nephrosis and corticosteroid therapy.
J. Pediat., 1968, 73, 320

66.– Mc CLUSKEY (R.T.) VASSALLI (P.) GALLO (G.) et BALDWIN (D.S.)
"An immunofluorescent study of pathogenic mechanisms in glomerular diseases".
New Eng. J. Med., 1966, 274, 695

67.– Mc CRORY (W.W.) RAPOPORT (M.) et FLEISHER (D.S.)
"Estimation of severity of the nephrotic syndrome in childhood as a guide to therapy and prognosis".
Pediatrics, 1959, 23, 861

68.– Mc GOVERN (V.J.)
"Focal sclerosing glomerulonephritis".
Bull. of the Post. grad. com. Med.
Sydney - 1964 - 20, 116

69.– Mc GOVERN (V.J.)
"Persistent nephrotic syndrome : a renal biopsy study".
Aust. Ann. Med., 1964, 13, 306

70.– Mc LEAN (R.H.) et HERDMAN (R.)
"Childhood nephrosis. The influence of infection on therapy".
J. Pediat., 1967, 71, 579

71.– MARIE (J.) ROYER (P.) GERBEAUX - BALSAN (S.) et ANAGNOSTOPOULOS (T.)
"Le syndrome ostéomusculaire des néphroses cortico-résistantes et corticodépendantes de l'enfance".
Ann. Pédiat. 1965, 41, 932

72.– MARIE (J.) ROYER (P.) et LEVEQUE (B.)
"Le syndrome néphrotique familial de l'enfant".
Sem. Hôp. (Ann. Pédiat.) 1960, 36, 76

73.– MATHIEU (H.) et HABIB (R.)
"Syndromes néphrotiques congénitaux".
Journées parisiennes de Pédiatrie, 1968 - 1 vol. Flammarion éd. Paris p. 187 - 312

74.– MERIEL (P.) TRAEGER (J.) MOREAU (G.) SUC (J.M.) FRIES (D.) PUTOIS (J.) et CONTE (M.)
"La biopsie rénale dans les syndromes néphrotiques de l'adulte".
Les syndromes néphrotiques XXXIVème Congrès français de médecine - Lyon - 1963 - Masson, Paris, éd.

75.– METCOFT (J.)
"The nephrotic syndrome".
in Black (B.A.K.) Renal disease 1962 – Blackwell Scientific Publishers Ltd. Oxford - p. 233

76.– MILLIEZ (P.) SAMARCQ (P.) LAGRUE (G.) TCHERDAKOFF (Ph.) FRITEL (D.) BARIETY (J.) SAFAR (M.)
"Les syndromes néphrotiques des glomérulonéphrites et leur traitement par les corticoïdes et les moutardes azotées".
Les syndromes néphrotiques – XXXIVème Congrès français de médecine, Lyon 1963 - Masson éd. Paris

77.– MICHAEL (A.F.) VERNIER (R.L.) DRUMMOND (K.N.) LEVITT (J.I.) HERMAN (R.C.) FISH (A.J.) et GOOD (R.A.)
"Immuno-suppressive therapy of chronic renal disease".
New Eng. J. Med., 1967, 276, 817

78.– MONCRIEFF (M.W.) WHITE (R.H.R.) OGG (C.S.) et CAMERON (J.S.)
"Cyclophosphamide therapy in the nephrotic syndrome in childood".
Brit. med. J., 1969, 1, 666

79.– MONGEAU (J.G.) et ROBILLARD (J.)
"Etude de 32 cas de néphrose chez l'enfant. Amélioration du pronostic par les médicaments immuno-suppresseurs".
Union Médicale, 1968, 97, 1578

80.– MULLER (F.)
"Morbus Brightii".
Verh. Deutsch. path. Ges., 1905, 9, 64

81.– MUNK (F.)
"Pathologic und Klinik de Nephrosen Nephritiden und Schrumpfnieren". 1918 - Urban und Schwarzenberg ed. 1 vol. Berlin - p.376

82.– NORIO (R.)
"Heredity in the congenital nephrotic syndrome".
Ann. Paediat. Fenniae, 1966, 12, suppl. 27

83.– OLIVER (J.)
"Microceptic renal disease and its relation to "infantile nephrosis".
Amer. J. Dis. Child. 1960, 100, 312

84.– PIRANI (C.L.) et POLLAK (V.E.)
"Longitudinal studies of renal biopsies".
in : Proc. 3rd International Congress of Nephrology - Washington, 1966 - vol 2, Karger Basel New-York, 1967, p. 212-224

85.– POLLAK (V.E.) ROSEN (S.) PIRANI (C.L.) MUEHRCKE (R.C.) et KARK (R.M.)
"Natural history of lipoid nephrosis and membranous glomerulonephritis".
Ann. Intern. Med., 1968, 69, 1171

86.– RICH (A.R.)
"A hitherto undescribed vulneralbility of the juxta medullary glomeruli in lipoid nephrosis".
Bull. Johns Hopkins Hosp., 1957, 100, 173

87.– ROSENKRANZ (A.) et WEISSENBACHER (G.)
"Thrombose der Lungenarterien als Komplikation des nephrotischen Syndrome".
Wiener Klin. Woschr., 1967, 79, 320

88.– ROSENMANN (E.) POLLAK (V.E.) et PIRANI (C.L.)
"Renal vein thrombosis in the adult : an chemical and pathologic study based renal biopsies".
Medicine, 1968, 47, 269

89.– ROYER (P.)
"Syndrome néphrotiques congénitaux et familiaux".
Rev. Prat., 1967, XVII, 1927

90.– ROYER (P.) DELAITRE (R.) MATHIEU (H.) GERBEAUX (S.) HABIB (R.) et KORGEL (R.)
"Le syndrome néphrotique avec insuffisance tubulaire globale et tétanie récidivante".
Sem. Hôp. Paris, 1963, 39, 2599

91.– ROYER (P.) HABIB (R.) et CORBY (C.)
"Les glomérulonéphrites à début post-infestieux chez l'enfant".
Act. Néphrol. Hôp. Necker, Flammarion éd. Paris, 1 vol. 1965, p. 207-222

92.– ROYER (P.) HABIB (R.) et MATHIEU (H.)
in Problèmes actuels de néphropathie infantile, éd. Flammarion Paris, 1963

93.– ROYER (P.) HABIB (R.) VERMEIL (G.) MATHIEU (H.) et ALIZON (M.)
"Les glomérulonéphrites prolongées de l'enfant".
Ann. Pédiat., 1962, 38, 793

94.– ROYER (P.) MATHIEU (H.) HABIB (R.) VERMEIL (G.)
"Le syndrome néphrotique de l'enfant".
Les syndromes néphrotiques – XXXIVème Congrès français de médecine - Lyon 1963 - Masson éd. Paris

95.– SHEARN (M.A.)
"Mercaptopurine in the treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome".
New Eng. J. Med., 1965, 273, 943

96.– SHEARN (M.A.) TU (W.H.) et PIEL (C.F.)
"Recurrent nephrotic syndrome".
Arch. Intern. Med., 1964, 114, 525

97.– SONNENSCHEIN (H.) ANA (E.S.) et JOOS (H.A.)
"A new look at steroid-resistant childhood nephrosis. The role of infection".
Clinic Pediat., 1968, 7, 645

98.– SPARGO (B.) et ARNOLD (J.D.)
"Glomerular extrinsic membranous deposit with the nephrotic syndrome".
Ann. New York Acad. Sci., 1960, 86, 1043

99.– SPARGO (B.)
Nephron - 1969 - (à paraitre).

100.– STICKLER (G.B.) HAYLES (A.B.) POWER (M.H.) et ULRICH (J.A.)
"Renal tubular dysfunction complicating the nephrotic syndrome".
Pediatrics 1960. 26, 75

101.– STURGILL (B.C.) et ROWE (C.T.)
"Renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome. Immunofluorescence studies".
Arch. Intern. Med., 1967, 120, 708

102.– Van ACKER (K.J.) et HOOFT (C.)
"The influence of hormone treatment on the natural evolution of the idiopathic nephrotic syndrome in childhood".
Acta Paediat. Scand., 1968, 57, 479

103.– VERNIER (R.L.)
"Ultrastructure of the glomerulus and change in gine structure associated with increased permeability of the glomerulus to protein".
Ciba Found. Symp. Renal biopsy - 1961, J.A. Churchill, éd.
1 vol., p. 4

104.– VERNIER (R.L.) WORTHEN (H.G.) et GOOD (R.A.)
"The pathology of the nephrotic syndrome".
J. Pediat., 1961, 58, 620

105.– VOLHARD (F.) et FAHR (T.)
"Die Brightische Nierenkrankheit".
1914 Springe ed. Berlin, 1 vol. p. 292

106.– WEST (C.) HOLLAND (N.) CONVILLE (J.) et Mac ADAMS (J.A.)
"Immuno-suppressive therapy in persistant hypocomplementary glomerulonephritis and in lupus nephritis".
J. Pediat., 1965, 67, 113

107.– WEST (C.D.) HONG (R.) et HOLLAND (N.)
"Effect of cyclophosphamide on lipoid nephrosis in the human and on aminonucleoside nephrosis in the rat".
J. Pediat., 1966, 68, 516

108.– WEST (C.D.) Mc ADAMS (A.J.) Mc CONVILLE (J.M.) DAVIS (N.C.) et HOLLAND (N.H.)
"Hypocomplementemic and normocomplementic persistant (chronic) glomerulonephritis, clinical and pathologic characteristics".
J. Pediat., 1965, 67, 1089

109.– WHITE (R.H.) CAMERON (J.S.) et TROUNCE (J.R.)
"Immunosuppressive therapy in steroid-resistant proliferative glomerulonephritis accompanied by the nephrotic-syndrome".
Brit. Med. J., 1966, 2, 853

110.– WORTHEN (H.G.) VERNIER (R.L.) et GOOD (R.A.)
"Infantile nephrosis".
Amer. J. Dis. Child., 1959, 98, 731

111.– YAMAUCHI (H.) et HOPFER (J.)
"Hypovolemic shock and hypotension as a complication of the nephrotic syndrome".
Ann. Intern. Med., 1964, 60, 242

112.– ZUNIN (C.) et SOAVE (F.)
"Association of nephrotic syndrome and nephroblastoma in siblings"
Ann. Paediat., 1964, 203, 29

TABLE DES MATIERES

	Page
I. Introduction	1
II. Matériel et méthodes	3
III. Etude anatomique	5
A. Etude anatomique des syndromes néphrotiques secondaires	7
1. Purpura rhumatoïde	7
2. Lupus érythémateux disséminé	9
3. Syndrome d'Alport	9
4. Syndrome hémolytique et urémique	10
5. Amylose	10
B. Etude anatomique des syndromes néphrotiques idiopathiques	11
1. Les lésions glomérulaires minimes ou nulles	11
2. Les lésions glomérulaires focales	14
A - La hyalinose segmentaire et focale	14
B - La fibrose glomérulaire globale et focale	16
3. Les lésions glomérulaires diffuses	18
A - La glomérulo-néphrite à dépôts extra-membraneux	18
B - Les glomérulo-néphrites prolifératives	19
a) la glomérulo-néphrite proliférative endocapillaire diffuse	20
b) les glomérulo-néphrites prolifératives endo et extracapillaire	21
c) les glomérulonéphrites membrano-prolifératives	22
d) la glomérulonéphrite lobulaire	24
4. Les lésions glomérulaires inclassables	25
5. Les syndromes néphrotiques congénitaux	25
A - Rein microkystique	26
B - Hyalinose intercapillaire diffuse	26
C. Etude anatomique des cas particuliers	27
1. Syndrome néphrotique avec signes d'insuffisance tubulaire	27
2. Syndrome néphrotique et thrombose des veines rénales	27
3. Syndrome néphrotique et néphroblastome	27
IV. Analyse séméiologique	28
A. Les syndromes néphrotiques secondaires	29
I - Les syndromes néphrotiques survenant au cours d'une maladie générale	29
I) Les syndromes néphrotiques du purpura rhumatoïde	29
II) Le syndrome néphrotique des microangiopathies thrombotiques	33

III) Syndrome néphrotique et amylose rénale 34
IV) Syndrome néphrotique du lupus érythémateux disséminé 34
V) Syndrome néphrotique et syndrome d'Alport 34
II - Les syndromes néphrotiques des glomérulo-néphrites à début aigu post-infectieux 34
B. Les syndromes néphrotiques idiopathiques 36
I - Les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes 37
A) Les syndromes néphrotiques avec reins optiquement normaux 37
I - Age de début 37
II - Le sexe 37
III - Antécédents 38
IV - Circonstances de découverte 40
V - Analyse séméiologique 41
1° Les oedèmes 41
2° La protéinurie 42
3° Les protides sanguins 43
4° Les lipides sanguins 44
5° L'hématurie 45
6° Les électrolytes 46
7° La tension artérielle 47
8° Les fonctions rénales 47
9° La numération globulaire et la formule sanguine 48
VI - Evolution 49
1° Evolution de la première poussée 49
2° Evolution ultérieure à l'exception des sujets traités par les immuno-dépresseurs 51
3° Evolution sous immuno-dépresseurs 53
VII - Complications des syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes 58
1° Complications infectieuses 58
2° Complications digestives 59
3° Les thromboses 59
4° Collapsus 59
5° Hypertension artérielle et insuffisance rénale 59
VIII - Pronostic 59
Eléments du pronostic 60
B) Les syndromes néphrotiques avec glomérules optiquement normaux et lésions tubulo-interstitielles 61
I - Analyse séméiologique 61
II - Evolution sous corticothérapie 62
III - Evolution sous immuno-dépresseurs 62
IV - Complications 62
V - Pronostic 62
II - Les syndromes néphrotiques avec hyalinose segmentaire et focale des glomérules 65
I. Age de début 65
II. Le sexe 65
III. Antécédents 65
IV. Circonstances étiologiques 65
V. Circonstances de découverte 66
VI. Analyse séméiologique 66
VII. Evolution 71

III - Les syndromes néphrotiques avec fibrose glomérulaire globale et focale 77
I. Age de début 77
II. Sexe 78
III. Antécédents 78
IV. Circonstances étiologiques 78
V. Circonstances de découverte 78
VI. Analyse séméiologique 78
VII. Complications 80
VIII. Evolution 80
IV - Les syndromes néphrotiques des glomérulonéphrites avec dépôts extra-membraneux 85
I. Age de début 85
II. Le sexe 86
III. Antécédents 86
IV. Mode de début 87
V. Analyse séméiologique 88
VI. Evolution et pronostic 96
VII. Traitements utilisés et résultats 100
1° Absence de traitement 100
2° Corticothérapie 100
3° Immuno-dépresseurs 100
V - Les syndromes néphrotiques des glomérulo néphrites avec prolifération endo capillaire pure 103
I. Les glomérulo-néphrites aiguës avec syndrome néphrotique 104
II. Les "néphroses" avec prolifération endocapillaire pure 104
VI - Les syndromes néphrotiques avec prolifération endo et extra-capillaire 107
I. Le type I 107
II. Le type II 107
III. Le type III 108
VII - Les syndromes néphrotiques des glomérulo-néphrites membrano-prolifératives 112
I. Age de début 112
II. Sexe 113
III. Etiologie 113
IV. Circonstances de découverte et mode de début 113
V. Analyse séméiologique 114
VI. Evolution et pronostic 123
Eléments du pronostic 125
VII. Evolution et traitement 127
VIII - Les syndromes néphrotiques des glomérulo néphrites lobulaires 129
I. Age de début 129
II. Sexe 130
III. Etiologie 130
IV. Circonstances de découverte et mode de début 130
V. Analyse séméiologique 131
VI. Evolution et pronostic 140
VII. Evolution et traitement 140
IX - Les syndromes néphrotiques avec néphropathies inclassables 145
X - Les syndromes néphrotiques avec maladie micro-kystique des reins 146
hyalinose intercapillaire diffuse 148

XI - Cas particuliers 149
I. Syndrome néphrotique avec syndrome de de Toni Debré Fanconi 149
II. Syndrome néphrotique et thrombose des veines rénales 149
III. Syndrome néphrotique et néphroblastome 149

V. Synthèse et discussion 151

A. Les syndromes néphrotiques secondaires à une maladie générale 151

B. Les syndromes néphrotiques idiopathiques 152
I - Les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes 153
II - Les syndromes néphrotiques avec hyalinose segmentaire et focale des glomérules 158
III - Les syndromes néphrotiques avec hyalinose globale et focale des glomérules 160
IV - Les syndromes néphrotiques des glomérulo-néphrites avec dépôts extra membraneux 161
V - Les syndromes néphrotiques avec prolifération endo-capillaire pure 163
VI - Les syndromes néphrotiques avec prolifération endo- et extra-capillaires 164
VII - Les syndromes néphrotiques avec des glomérulo-néphrites membrano-prolifératives 165
VIII - Les syndromes néphrotiques des glomérulonéphrites lobulaires 166
IX - Syndromes néphrotiques congénitaux infantiles et familiaux 167

VI. Etude comparée des différentes variétés anatomo-cliniques du syndrome néphrotique de l'enfant 175

VII. Conclusion 195

Bibliographie I à XI